

**Über die
Rotationsdispersion
einiger Cyclohexapeptide
und anderer Makrocyclen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Schreiber

aus Berlin

1964

**Über die
Rotationsdispersion
einiger Cyclohexapeptide
und anderer Makrocyclen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Schreiber

aus Berlin

1. Referent: Professor Dr. W. Broser

2. Referent: Professor Dr. G. Manecke

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 7. 1964

Tag der Promotion:

16. DEZ. 1964



Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin.

Für die Ueberlassung des Themas und die großzügige Bereitstellung von Hilfsmitteln bin ich Herrn Professor Dr.W.Lautsch zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr.W.Brosen möchte ich für sein stetes Interesse an dieser Arbeit sowie für die während der Krankheit und nach dem Tode von Herrn Professor Dr.W.Lautsch gewährte Förderung danken.

Dem Verband der chemischen Industrie sei für eine Studienbeihilfe im Jahre 1961/62 gedankt.

I n h a l t s ü b e r s i c h t

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	7
2. <u>Aufgabenstellung</u>	8
3. <u>Darstellung der Substanzen</u>	9
3.1 <u>Zur Darstellung optisch aktiver Makrocyclen benutzte Verfahren</u>	9
3.1.1 Umsetzungen an der Phenolgruppe des Cyclo-(gly-L-tyr-gly) ₂ und anderer Tyrosinpeptide	9
3.1.2 Reduktion des Cyclohexapeptidringes zum optisch aktiven Cyclohexaamin	9
3.1.3 Verknüpfung der sekundären Hydroxylgruppen des Cyclooctadecandiolis-(1,10) mit optisch aktiven Resten	9
3.1.4 Umsetzung von optisch aktiven und inaktiven Dicarbonsäuren mit Diaminen unter Ringschluß	9
3.2 <u>Substanzgruppen</u>	10
3.2.1 Cyclopeptide	10
3.2.1.1 Cyclo-(gly-L-phe-gly) ₂	10
3.2.1.2 Cyclo-(gly-L-tyr-gly) ₂	10
3.2.2 2,4-Dinitrophenylverbindungen	11
3.2.3 3,5-Dinitrobenzoylverbindungen	13
3.2.4 Verknüpfung der Phenolgruppe des Tyrosins mit einer optisch aktiven Verbindung	13
3.2.5 Makrocyclische Verbindungen ohne Säureamidgruppen innerhalb des Ringes	14
3.2.5.1 L,L-1,4,7,10,13,16-Hexaaza-2,11-dibenzylcyclooctadecan	14
3.2.5.2 Cyclooctadecanverbindungen	15
3.2.6 Vorstufen zu makrocyclischen Verbindungen mit Säureamidgruppen innerhalb des Ringes (außer Cyclopeptiden)	15
3.2.6.1 Isophthalsäurederivate	15
3.2.6.2 d-Camphersäurederivate	16
3.2.7 Anthracenverbindungen	17
4. <u>IR - Absorptionsspektren</u>	19
4.1 <u>Bereich 2 - 15 µ</u>	19
4.2 <u>dichloressigsäure Lösungen im Oberschwingungsgebiet</u>	21

	Seite
5. <u>UV - Absorptionsspektren</u>	25
6. <u>Bestimmung der p_K - Werte des Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂</u>	28
6.1 Direkte Titration	28
6.2 Spektrophotometrische Titration	29
6.3 Berechnung des Abstandes der beiden disso- ziierenden Gruppen aus der p_K - Differenz	37
7. <u>Die Rotationsdispersion und ihre Temperatur- abhängigkeit</u>	39
7.1 Ermittlung der Brechungsindices	39
7.2 Effektive Drehungen	41
7.3 Wellenlängenabhängigkeit der Drehung	41
7.4 Ermittlung der Drude'schen Konstanten und Anwendung der Moffitt'schen Gleichung	51
7.5 Abhängigkeit der Drehung des Cyclo-(gly-L-tyr- gly) ₂ und des Cyclo-(gly-L-phe-gly) ₂ von der Zusammensetzung des binären Gemisches Dimethyl- formamid - Dichloressigsäure	58
7.6 Temperaturabhängigkeit der effektiven spezifischen Drehung	59
8. <u>Präparative Vorschriften</u>	62
8.1 L-Phenylalanin enthaltende Peptide	62
8.2 L-Tyrosinpeptide mit freier phenolischer OH-Gruppe	63
8.3 Anthracenverbindungen	70
8.4 weitere nicht makrocyclische Verbindungen	75
8.5 2,4-Dinitrophenylverbindungen (außer Cyclopeptiden)	83
8.6 3,5-Dinitrobenzoylverbindungen (außer Cyclopeptiden)	86
8.7 makrocyclische Verbindungen	89
9. <u>Meßbedingungen</u>	93
10. <u>Zusammenfassung der Ergebnisse</u>	95
11. <u>Literaturverzeichnis</u>	97



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Unter den Naturstoffen nehmen die Proteine in ihren vielfältigen Erscheinungsformen eine hervorragende Stellung ein. Ihre entscheidende Beteiligung an den Stoffwechselvorgängen der lebenden Materie ist mit einer großen Spezifizität der einzelnen Proteine, sowohl in Bezug auf vermittelte Umsetzungen (Enzymreaktionen) als auch in Bezug auf die Proteinstruktur selber (Antikörperbildung bei Inkorporierung eines artfremden oder sogar eines Proteins derselben Gattung, aber eines fremden Individuums) verbunden.

Die Unterschiedlichkeit der für diese Spezifizität verantwortlichen Peptide beruht vorwiegend auf ihrer Sekundär- und Tertiärstruktur (mit Ausnahme der cyclischen Peptide, bei denen bereits die ringförmige Primärstruktur mit ausschlaggebend für ihre Wirksamkeit sein dürfte).

Zur Untersuchung der Sekundär- und Tertiärstruktur wurden eine Vielzahl von Untersuchungsmethoden herangezogen (vgl. die Uebersicht von W.Kauzmann, 1b). Im letzten Jahrzehnt wurde in steigendem Maße dabei die Messung der Rotationsdispersion benutzt (Uebersichten: 1c; 1d, S. 26-31; 2). Der Grund dafür liegt darin, daß die Drehung ein besonders empfindliches Kriterium für die Veränderung der Struktur des optisch aktiven Moleküls ist.

Es lag daher nahe, daß W.Lautsch und Mitarbeiter im Laufe ihrer Untersuchungen über die Strukturabhängigkeit der Eigenschaften von Fermentmodellen, Chromo- und Polypeptiden (Zusammenfassungen: 4) auch die Rotationsdispersion der untersuchten Verbindungen verfolgten.

Dabei ergab sich der überraschende Befund, daß bei einer Reihe von Cyclohexapeptiden der Form Cyclo-(gly-X-gly)₂ ^{*)}

^{*)} Abkürzung der Aminosäuren nach einem Vorschlag von E.Brand und J.T.Edsall (1a; 5)

(wobei X = optisch aktiver Aminoacyl-Rest) in Dichlor- und Trifluoressigsäure im Bereich 365 - 630 nm (6) im Rahmen der Meßgenauigkeit keine optische Aktivität beobachtbar war.

Da die Verbindungen nach Isolierung aus ihren dichloressigsäuren Lösungen und Aufnahmen in Dimethylformamid wieder die ursprünglichen Drehwerte zeigten, konnte keine Racemisierung eingetreten sein. Nur im Falle von X = L-p-Nitrophenylalanyl wurde eine von null verschiedene Drehung in Dichloressigsäure beobachtet (6).

Eine ähnliche Eigenschaftsänderung bei Einführung einer Nitrogruppe erhielten kürzlich M. Goodman und Mitarbeiter (35) beim Poly-L-asp-γ-benzylester : die von dieser Verbindung gebildete Helix ist entgegengesetzt zu der des Poly-L-asp-γ-(p-nitrobenzyl)-esters gewandelt.

2. A u f g a b e n s t e l l u n g =====

Angeichts der merklichen optischen Aktivität des Cyclo-(gly-L-p-nitrophe-gly)₂ in Dichloressigsäure sollte untersucht werden, ob auch andere, Nitrogruppen enthaltende Cyclohexapeptide im Gegensatz zu den bisher untersuchten Cyclohexapeptiden in Dichloressigsäure optisch aktiv wären.

Im Laufe der Untersuchungen ergab sich weiterhin die Frage nach den strukturellen Voraussetzungen, die für das Ausbleiben der optischen Aktivität in Dichloressigsäure gegeben sein müssen: zu diesem Zweck wurde die Darstellung einiger optisch aktiver, 18-gliedriger Makrocyclen und deren Untersuchung in Dichloressigsäure in Angriff genommen.

Ein weiterer, im Verlauf der Arbeiten hinzukommender Gesichtspunkt war die Untersuchung des Verhaltens des Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ in Dimethylformamid-Dichloressigsäure-Gemischen bei Temperaturänderungen : hieraus sollten sich eventuell Aufschlüsse über das Vorliegen eines Gleichgewichtes zwischen verschiedenen Formen ergeben.

3. Darstellung der Substanzen

3.1 Zur Darstellung optisch aktiver Makrocyclen benutzte Verfahren

Die Abwandlung des Strukturschemas der bisher untersuchten Cyclohexapeptide geschah auf folgenden Wegen:

3.11 Umsetzungen an der Phenolgruppe des Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ und anderer Tyrosinpeptide

So wurden z.B. weitere Nitrogruppen enthaltende Peptide, nämlich 2,4-Dinitrophenyläther und 3,5-Dinitrobenzoesäureester, aber auch Cyclopeptide, die außerhalb des Peptidringes zwei zusätzliche Asymmetriezentren enthielten (nämlich Di-N-phthalyl-L-phenylalaninester), hergestellt.

3.12 Reduktion des Cyclohexapeptidringes zum optisch aktiven Cyclohexaamin

Die asymmetrischen C-Atome liegen auch bei dieser Verbindung im Ringgerüst selber.

3.13 Verknüpfung der sekundären Hydroxylgruppen des Cyclo-octadecandiols-(1.10) mit optisch aktiven Resten

Es resultiert ein Kohlenwasserstoffring mit asymmetrischen C-Atomen außerhalb des Ringes.

3.14 Umsetzung von optisch aktiven und inaktiven Dicarbonsäurederivaten mit Diaminen unter Ringschluß

3.15 Ein Versuch zur Herstellung eines dem Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂ analogen Cyclopeptides unter Benutzung von B-(Anthracenyl-9)- α -alanin wurde nach Synthese der DL-Aminosäure abgebrochen.

Die zu den einzelnen Substanzen führenden Synthesewege werden im folgenden Abschnitt besprochen.

3.2 S u b s t a n z g r u p p e n

3.21 Cyclopeptide

3.211 Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂

Die Darstellung des in der Zwischenzeit auch von R.Schwyzler und Mitarbeitern (7) beschriebenen Peptides erfolgte nach den Angaben von W.Lautsch und R.Shingte (8; 9).

3.212 Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂

H.Rauhut (10) benutzte zur Synthese dieser Verbindung als Aminoschutzgruppe den von A.Hillman-Elies (11) in die Peptidchemie eingeführten Tritylrest. Um die dabei erforderliche Herstellung von Tritylchlorid teilweise zu umgehen, wurde in der vorliegenden Arbeit das bei der Kupplung von N-Trityl-gly-L-tyr-gly-cyanmethylester zum N-Trityl-(gly-L-tyr-gly)₂-äthylester benötigte H-gly-L-tyr-gly-äthylesterhydrobromid unter Verwendung des Carbobenzoxy-Restes (Cbo-Rest) als Aminoschutzgruppe hergestellt.

Hierzu wurde N-Cbo-glycin nach W.Lautsch und D.Günther (9; 12) zum N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester umgesetzt, der

1. nach Verseifung zum N-Cbo-gly-L-tyr-OH unter Verwendung von N.N'-Dicyclohexylcarbodiimid (13) in Tetrahydrofuran bzw.
2. nach Umwandlung über das Hydrazid (14) in N-Cbo-gly-L-tyr-azid nach Th.Posternack und S.Grafl (15)

mit H-gly-äthylester zum N-Cbo-gly-L-tyr-gly-äthylester gekuppelt wurde. Die nach beiden Methoden erhaltenen, an Al_2O_3 chromatographierten Substanzen waren laut Mischschmelzpunkt und Dünnschichtchromatogramm in mehreren Lösungsmittelsystemen identisch und einheitlich; ihr Schmelzpunkt wich jedoch um 55°C von dem in der Literatur angegebenen (15) ab. Durch folgende Befunde ergab sich die Identität der Verbindung mit N-Cbo-gly-L-tyr-gly-äthylester:

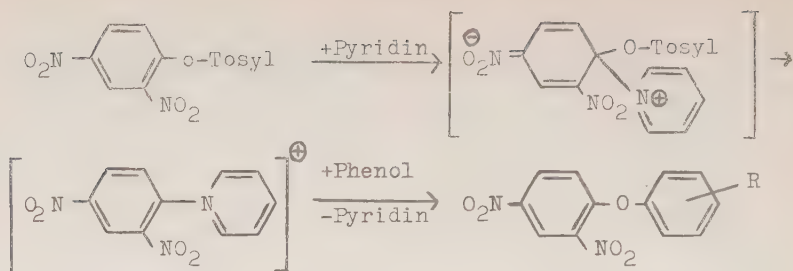
1. die positive Reaktion mit diazotierter Sulfanilsäure (Pauly-Reaktion) und die Elementaranalyse schließen eine Acylierung der Phenolgruppe des Tyrosins aus (derartige Produkte sind in letzter Zeit bei der Benutzung von Tyrosinverbindungen mit ungeschützter Phenolgruppe mehrfach beobachtet worden : vgl. 16).
2. die Papierchromatographie des nach Benzylchlorid riechenden Totalhydrolysates ergab etwas Tyrosin neben viel Glycin : das restliche Tyrosin wird durch Umsetzung mit dem aus der Cbo-Gruppe gebildeten Benzylchlorid bzw. dessen Vorstufen maskiert (vgl. hierzu 17; 107).
3. die Verbindung wurde nach Abspaltung des Cbo-Restes durch HBr/Eisessig (18) mit N-Trityl-gly-L-tyr-gly-cyanmethylester umgesetzt, der dabei erhaltene Hexapeptidester war laut Mischschmelzpunkt mit dem nach H.Rauhut (10) hergestellten identisch.

Die Darstellung des N-Trityl-gly-L-tyr-gly-cyanmethylesters sowie die weitere Umsetzung und Cyclisierung des wie vorstehend (oder günstiger unter Verwendung von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid) erhaltenen Hexapeptidesters erfolgte im wesentlichen nach den Angaben von H.Rauhut (10), wobei auf eine Reindarstellung der intermediären Peptidcyanmethylester verzichtet werden konnte.

3.22 2,4-Dinitrophenylverbindungen

Für die 2,4-Dinitrophenylierung der Phenolgruppe des Tyrosins kamen nur unter milden Bedingungen verlaufende Umsetzungen in Frage. In der Literatur sind hierfür folgende Methoden beschrieben worden:

1. die Umsetzung des aus p-Toluolsulfonsäure-2,4-dinitrophenylester erhältlichen N-(2,4-Dinitrophenyl)-pyridinium-p-toluolsulfonats (19) mit Phenolen in Pyridin (siehe 20 bzw. 93):



2. die Reaktion mit 2,4-Dinitrofluorbenzol (21;22a, S.380; günstiger als die frühere Verwendung von 2,4-Dinitrochlorbenzol).

Eine Abwandlung der ersten Methode wäre die Veresterung der Tyrosin-OH-Gruppe mit p-Toluolsulfochlorid, Reaktion des Esters mit Pyridin zum Pyridinium-p-toluolsulfonat und Umsetzung mit einem beliebigen Phenol zum Diphenylätherderivat: ein Versuch, O-(p-Toluolsulfonyl)-N-formyl-L-tyr-äthylester in die Pyridiniumverbindung zu überführen, gelang jedoch nicht.

Da es sich bei der entsprechenden Reaktion des p-Toluolsulfonsäure-2,4-dinitrophenylesters um eine nukleophile Substitution handelt (vgl. hierzu J.Sauer und R.Huisgen, 23) wurde versucht, den die Elektronendichte am Reaktionsort der 2,4-Dinitrophenylverbindung herabsetzenden Einfluß der Nitrogruppen im Falle der Tyrosinverbindung durch eine Erhöhung der Elektronendonatoreigenschaften des Pyridinstickstoffes zu kompensieren. Die Versuche mit Picolin, Lutidin und α -Aminopyridin führten zu keinem Erfolg.

Es wurden deshalb die oben aufgeführten beiden Methoden auf die Synthese des 2,4-Dinitro-4'-methyldiphenyläthers angewandt, wobei sich das zweite Verfahren dem ersten an Ausbeute und Reinheit des erhaltenen Produktes überlegen erwies; es wurde folglich ausschließlich zur Synthese der folgenden 2,4-Dinitrophenyläther angewandt:

N-Cbo-gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-äthylester

N-Cbo-gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-gly-äthylester

Cyclo-[gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-gly]₂

Die obigen Peptid-2,4-dinitrophenyläther waren sämtlich sehr viel schwerer löslich als die unsubstituierten Peptide. Ihre 2,4-Dinitrophenylgruppe ist, wie Dünnschichtchromatogramme sowie die negative Pauly-Reaktion zeigen, gegen mehrstündige Einwirkung von Dichloressigsäure bei Raumtemperatur resistent. Ihre Lösungen erleiden jedoch bei mehrtägigem Stehen im Tageslicht Zersetzung unter Gelbfärbung. (vgl. hierzu die häufig beobachtete analoge Zersetzung von N-2,4-Dinitrophenylaminosäuren, z.B. 24).

3.23 3,5-Dinitrobenzoylverbindungen

Die für die Darstellung von 3,5-Dinitrobenzoesäureestern allgemein gebräuchliche Verwendung von 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und eines basischen Kondensationsmittels (vgl. z.B. 22a, S.333) führte bei ihrer Anwendung auf die vorliegenden Tyrosinpeptide unter verschiedenen Bedingungen stets zu rötlich gefärbten Substanzen (vgl. die von A.Shukoff beobachtete Rotfärbung bei Einwirkung von Natronlauge auf 3,5-Dinitrobenzoesäure : 25).

Um diese für die vorzunehmenden Rotationsdispersionsmessungen untragbare Färbung zu vermeiden, wurde die von H.A.Staab in letzter Zeit beschriebene Acylierung mit Hilfe von Imidazoliden (26) angewandt. Die gleichen weiter oben erwähnten Peptide, die 2,4-dinitrophenyliert worden waren, wurden mit Hilfe des dargestellten 3,5-Dinitrobenzoylimidazols 3,5-dinitrobenzoyliert und durch Filtration ihrer Essigesterlösungen über Al_2O_3 gereinigt.

Die Verbindungen waren gegen Einwirkung von Dichloressigsäure bei Raumtemperatur beständig (dünnschichtchromatographischer Vergleich; Entwicklung der Chromatogramme durch Verseifung mittels aufgesprühter 2n NaOH und anschließender Pauly-Reaktion).

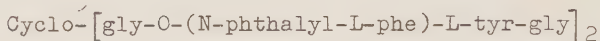
3.24 Verknüpfung der Phenolgruppe des Tyrosins mit einer optisch aktiven Verbindung

Es gelang nicht, das zunächst hergestellte d-Campher- ω -sulfonsäureimidazolid nach dem Verfahren von H.A.Staab (26) mit Methanol, 1-Menthol und o-Kresol umzusetzen.

In Uebereinstimmung mit dieser Reaktionsträgheit blieb das IR-Spektrum eines KBr-Preßlings der Substanz bei mehrwöchigem Aufbewahren an der Luft unverändert, während ein gleich behandelter 3,5-Dinitrobenzoylimidazol-KBr-Preßling laut IR-Spektrum nach einigen Tagen nur noch 3,5-dinitrobenzoesaures Imidazol enthielt.

Es wurde daraufhin auf die Einhorn-Acylierung (22d, S. 545) unter Verwendung von N-Phthalyl-L-phe-chlorid (27; 28, S. 969) zurückgegriffen und so

N-Cbo-gly-O-(N'-phthalyl-L-phe)-L-tyr-äthylester
sowie



hergestellt.

Eine weitere hier verwendbare Phenolestersynthese wurde erst nach Abschluß dieser Arbeit veröffentlicht (110).

3.25 Makrocyclische Verbindungen ohne Säureamidgruppen innerhalb des Ringes

3.251 L,L-1,4,7,10,13,16-Hexaaza-2,11-dibenzylcyclooctadecan

LiAlH_4 wurde von H.J.Schlesinger als Reduktionsmittel für organische Verbindungen eingeführt; auf Grund seiner schonenden Einwirkung und der meistens vollständig verlaufenden Reduktion wurde es seit dieser Zeit häufig angewandt (29). Das meist benutzte Reaktionsmedium ist Tetrahydrofuran, seine Verwendung führte beim N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester zur glatten Bildung von N-Methylamino-äthyl-L-tyrosinol. Für die Reduktion des $\text{Cyclo-(gly-L-phe-gly)}_2$ kamen jedoch nur Lösungsmittel wie Pyridin, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder m-Kresol unter Anwendung eines entsprechenden Ueberschusses an LiAlH_4 in Betracht. Die besten Ergebnisse wurden mit m-Kresol erzielt (vgl. hierzu die von H.Zahn und A.Gleissner durchgeführten Reduktionen mit LiAlH_4 in 10 %iger alkoholischer HCl, 30).

Bei der dünnenschichtchromatographischen Prüfung der erhaltenen Aminhydrochloride auf Einheitlichkeit störte zunächst stets das Auftreten des "Anionfleckes" (31), durch Zusatz von gesättigter NaCl-Lösung zum Laufmittel konnte sein Auftreten dann vollständig unterdrückt werden.

Die Vollständigkeit der Reduktion ließ sich gut durch IR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Produktes nachweisen : die intensive Amid-I-Bande bei ca. 6 μ ist nach der Reduktion nicht mehr zu erkennen.

3.252 Cyclooctadecanverbindungen

Cyclooctadecandiol-(1,10) wurde durch Reduktion von Cyclooctadecandion-(1,10) (dargestellt nach A.T.Blomquist, 32; vgl. auch 33) mit LiAlH_4 erhalten (32; 33; 34). Die beiden anfallenden Isomeren wurden über den Benzoesäure-ester nach A.Lüttringhaus getrennt (34). Ihre Umsetzung mit N-Phthalyl-L-phe-chlorid ergab die zwei isomeren 1,10-Bis-(N-phthalyl-L-phe-oxy)-cyclooctadecane, ferner wurde unter anderen Reaktionsbedingungen eine optisch inaktive Verbindung erhalten, die bei ihrer Verseifung in Dioxanlösung mit alkoholischer Na-äthylatlösung nur racemisches Produkt lieferte. Unter den gleichen Bedingungen blieb die optische Aktivität der Verseifungsprodukte der ersten beiden Isomeren erhalten. Die optisch inaktive Verbindung wird deshalb als Racemat angesehen.

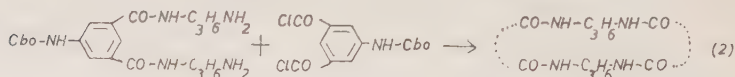
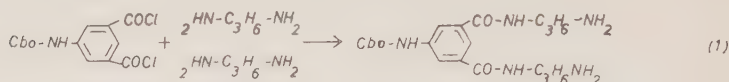
3.26 Vorstufen zu makrocyclischen Verbindungen mit Säureamidgruppen innerhalb des Ringes (außer Cyclopeptiden)

3.261 Isophthalsäurederivate

Für die Bildung von Makrocyclen soll tunlichst eine Umsetzung mit hoher Reaktionsgeschwindigkeit ausgewählt werden (vgl. 22g, S. 729ff.). Die Verwendung von Säurechloriden kam dieser Forderung nach.

Es wurde dementsprechend versucht, das nach den in der Peptidchemie benutzten Verfahren (vgl. z.B. 36) hergestellte N-Cbo-5-aminoisophthalylchlorid mit überschüssigem 1,3-Diaminopropan zum N-Cbo-5-aminoisophthalyl- ω, ω' -di-

amino-N,N'-di-n-propyldiamid umzusetzen, dessen beide freie Aminogruppen durch Ringschluß mit weiterem Säurechlorid zu der entsprechenden makrocyclischen Verbindung verknüpft werden sollten :



Der letzte Schritt der Synthese wäre die Abspaltung der Cbo-Schutzgruppen und Verknüpfung der Aminogruppen mit einem optisch aktiven Rest gewesen.

Bei der Durchführung der Reaktion 1 wurde jedoch selbst bei Verwendung eines großen Ueberschusses an Diamin ein Kondensationsprodukt aus 4 - 5 Molekülen Säurechlorid und 5-6 Molekülen Diamin erhalten.

Auch die direkte Umsetzung von je zwei Molekülen N-Cbo-5-aminoisophthalylchlorid und 1,3-Diaminopropan in verdünnter Lösung (vgl. 22g, S.781), die die Bildung des 20-gliedrigen Makrocyclus zum Ziele hatte (Molgewicht ca.700) ergab nach Entfernung nicht-cyclischer Verbindungen durch Filtration über stark sauren und stark basischen Ionenaustauscher nur ein nicht analysenreines Produkt mit einem Molgewicht von ca. 1400 (bestimmt nach C.Barger und K.Rast. 37, Vergleichssubstanz : Acetanilid, Lösungsmittel : Pyridin).

3.262 d-Camphersäurederivate

Analog zum vorhergehenden Abschnitt wurde versucht, d-Camphersäure an beiden Carboxylgruppen gleichzeitig mit einem Diamin umzusetzen.

Die Verwendung von d-Camphersäurechlorid kam dabei wegen der gleichzeitigen Bildung von Isocamphersäurechlorid bei der Umsetzung der d-Camphersäure mit PCl_5 (vgl. 38) nicht in Betracht. Bei der Verwendung von SOCl_2 entsteht lediglich d-Camphersäureanhydrid (38), auch die Katalyse der

Säurechlorid-Bildung durch Dimethylformamid (H.H.Boss-hard und Mitarbeiter, 40) führt, wie in einem Versuch festgestellt wurde, hier zur Anhydridbildung.

Der nach dem Verfahren von R.Schwyzer u.Mitarb. (41) hergestellte d-Camphersäuredicyanmethylester reagierte andererseits nur träge mit n-Butylamin, desgleichen konnten weder bei der Umsetzung von d-Camphersäure mit n-Butylamin nach R.Boissonnas (42) noch bei der Reaktion von d-Camphersäurediimidazolid mit n-Butylamin unter Imidazolnatrium-Katalyse (26) das gewünschte Di-n-butylamid in befriedigender Ausbeute isoliert werden. Dies steht in Uebereinstimmung mit Beobachtungen von E.Schröder und Mitarbeitern (111), die feststellten, daß niedere Dicarbonsäuren sich nicht unter Benutzung gemischter Anhydride mit Aminen umsetzen ließen.

Weitere Versuche zur Herstellung von d-Camphersäuredialkylamiden wurden nicht unternommen.

3.27 Anthracenverbindungen

In Verfolgung einer anderen Zielrichtung sollte die zum β -Phenyl- α -alanin analoge Aminosäure DL- β -(Anthracenyl-9)- α -alanin hergestellt werden. Ausgangsverbindung der Synthese war der in einer Vilsmeier-Reaktion hergestellte Anthracen-9-aldehyd.

1. Er wurde zunächst in Analogie zu der beim DL- β -Phenyl- α -alanin beschriebenen Azlaktonsynthese (43a) zum 2-Phenyl-4-(anthracenyl-9'-methyliden)-oxazol- α -(5) umgesetzt. Dessen Reduktion mit HJ und rotem Phosphor ergab ein Diastereomerengemisch des DL- β -(DL-9,10-Dihydroanthracenyl-9)- α -alanins. Diese Bildung eines 9,10-Dihydro-Derivates war nach älteren Angaben (44) zu erwarten, nach jüngeren (45) erschien sie nicht unumgänglich.
2. Die Umsetzung von Acetaminomalonestern mit Halogenverbindungen wurde zur Synthese zahlreicher natürlicher und unnatürlicher Aminosäuren benutzt (28, S.711). So wurde z.B. eine glatte Umsetzung der entsprechenden Halogenmethyl-

verbindungen mit Natriumacetaminomalonester in absolutem Aethanol oder Methanol bei der Synthese von DL- β -(Naphthyl-1)- α -alanin, DL- β -(Acenaphthyl-5)- α -alanin sowie DL- β -(Fluorenyl-1 und -2)- α -alanin (46) berichtet. Im Gegensatz hierzu lieferte 9-Chlormethylantracen bei dieser Reaktion neben dem gewünschten Produkt ansehnliche Mengen an 9-Methoxymethylantracen.

Durch die übliche Behandlung mit kochender, konzentrierter Salzsäure und Eisessig wurde die Acetylgruppe abgespalten und die Estergruppen verseift. Das gewünschte DL- β -(Anthracenyl-9)- α -alanin fiel als Hydrochlorid in einer Gesamtausbeute von 6,5 % (bezogen auf eingesetztes Anthracen) an. Es verhielt sich papierchromatographisch wie DL- β -Phenyl- α -alanin, ist in Wasser und Salzsäure schwerer löslich als dieses und zeigt intensive, blaue Fluoreszenz.

Das UV-Absorptionsspektrum des Hydrochlorids in äthanolischer Lösung (siehe Tab. 3 auf S. 28) gleicht einem leicht bathochrom verschobenen Anthracen-Absorptionsspektrum ⁺) und läßt sich fast mit dem des 9-Methylantracens (64) zur Deckung bringen.

Das Fluoreszenzspektrum ⁺⁺) weist Banden bei 400,421 und 445 nm auf (Anthracen: siehe 48). Die Wellenzahlendifferenz der entsprechenden Banden des Absorptions- und Fluoreszenzspektrums beträgt also 790 cm^{-1} (gegen 520 cm^{-1} beim Anthracen).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die durch zwei sp^3 -C-Atome vom Anthracenkern getrennte NH_3^+ - und COOH -Gruppen weder Fluoreszenzlöschung hervorrufen (vgl. 62, S. 403), noch üben sie einen Einfluß auf das Absorptionsspektrum aus. Auch der Gang der Konzentrationslöschung ist dem beim Anthracen gefundenen vergleichbar ⁺⁺).

⁺) Die p-Banden sind mehr verschoben ($\Delta\lambda = 10 - 13 \text{ nm}$) als die β -Banden (ca. 4 nm), entsprechend den Vorstellungen über die Natur dieser Banden (62, S. 357).

⁺⁺) Frl. Eichhorn sei für die Ausführung dieser Messungen gedankt.

Für eine Reihe von Anthracenverbindungen ist in der Literatur eine Dimerisierung durch Verknüpfung in 9 - 9' und 10 - 10'-Stellung bei Lichteinwirkung beschrieben worden (siehe z.B. 49, dort weitere Literaturzitate). Nach C.A.Coulson und L.E.Orgel (50) besitzt das so aus Anthracen entstehende Dimere Absorptionsmaxima bei 286,270 und 263 nm ($\lg \epsilon$ 3 - 3,1), bei 240 nm ($\lg \epsilon$ 3,5) und 212 nm ($\lg \epsilon$ 4,3).

Es wurde nun versucht, durch eine 1/4 bis 2 stündige Bestrahlung einer alkoholischen Lösung des obigen Aminosäurehydrochlorids (UV-Analysenlampe q 500 PL 344 Hanau, T 20°C, Abstand Brenner - Lösung ca. 15 cm) eine Dimerisierung der Verbindung zu bewirken. Beobachtet wurde eine stetige Abnahme des Anthracenmaximums bei 256,5 nm ohne gleichzeitiges Anwachsen der Absorption bei 220 nm. Eine Bildung von Dimerisierungsprodukt entzog sich also dem Nachweis. Angesichts des bei 220 nm aber erst recht kleinen Unterschiedes des Extinktionskoeffizienten des Monomeren und des Dimeren können diese Versuche aber nicht als schlüssig angesehen werden.

4. I R - A b s o r p t i o n s s p e k t r e n

=====

4.1 Bereich 2 - 15 μ

Die charakteristischen Banden der von den erstmalig hergestellten Verbindungen aufgenommenen IR-Absorptionsspektren wurden unter Benutzung der Werke von W.Brügel und L.J.Bellamy (51) zur Sicherung der Konstitution zugeordnet.

Die Amid-I und II-Banden der KBr-Preßlinge der substituierten Cyclohexapeptide (siehe Abb.1 auf S.20) liegen bei den auch von R.Shingte, H.Rauhut, R.Schwyzer und Mitarbeitern (7; 8; 10) für die unsubstituierten Verbindungen gefundenen Wellenlängen, bei denen sich auch die entsprechenden Banden von in Lösung oder als Film aufgenommenen polymeren Peptiden, die α -Helix-strukturiert oder zufallsgeknäuelte sind, ungefähr befinden (1d, S.27; 52a,b; 53). Ein struktureller Analogieschluß kann schon wegen der verschiedenen Aufnahmetechnik aus diesem Befund noch nicht abgeleitet werden.

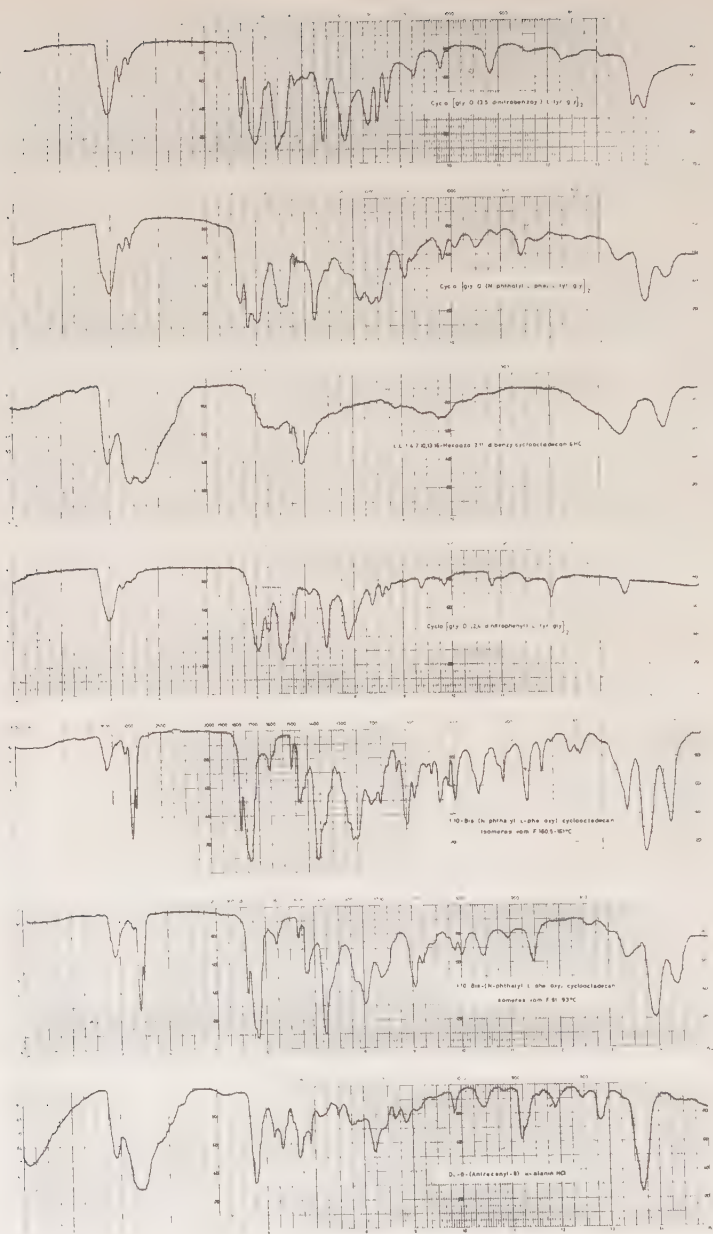


Abb.1. IR-Absorptionsspektren makrocyclischer Verbindungen

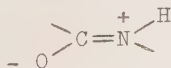
Die IR-Spektren der N-Phthalyl-L-phe-oxy-ester der isomeren Cyclooctadecandiole-(1,10) unterscheiden sich durch das Fehlen der Banden bei 7,9; 8,7-8,8; 9,4-9,55; 9,6-9,7 und 11,8-11,9 μ im Spektrum des Isomeren vom F. 91-93°C; im Spektrum des Isomeren vom F. 133°C treten zusätzlich noch Banden bei 7,5; 7,6; 10,25; 10,6; 10,8 und 12,6 μ auf.

Das Vorhandensein von Banden bei 7,6; 7,9; 9,3-9,5 und 10,3 μ bei nur einem von zwei isomeren Cycloalkandiolen (und zwar bei dem mit dem tieferen Schmelzpunkt) wurde auch von V.Prelog und Mitarb. im Falle der Cyclononandiole-(1,5), Cycloundecandiole-(1,x) und 1,6-Dimethylcyclodecandiole-(1,6) beobachtet (54).

Angesichts des noch sehr beschränkten Materials kommt einer Zordnung der gleichen, noch unbekannten Konfiguration der Substituenten zu den bandenreicheren, höher schmelzenden Isomeren nur der Charakter einer Arbeitshypothese zu (vgl. auch die von G.Chiurdoglu und Mitarb., 55, festgestellte Unabhängigkeit der δ_{CH_2} -Schwingung von der Ringgröße bei Cycloalkanderivaten, sowie die allgemeinen Betrachtungen von J.Dale, 56, über die Konformation von cyclischen Verbindungen).

4.2 dichloressigsäure Lösungen im Oberschwingungsgebiet

Durch die Kombination der Ergebnisse verschiedener Untersuchungsmethoden konnten S.Hanlon, S.F.Russo und I.M.Klotz (57) zeigen, daß bei der Protonierung von Säureamiden das Auftreten einer Bande bei 1,5 μ (Oberschwingungsbereich) mit dem Vorliegen der am Sauerstoff protonierten Immoniumform der Säureamidgruppe zusammenhängt



und daß in Lösungen von Polypeptiden in $HClO_4$, H_2SO_4 , HCl , sowie Dichlor- und Trifluoressigsäure auch die Peptidgruppe derartig protoniert wird (vgl. auch 58).

Das IR-Spektrum des Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ und des Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂ sowie ihrer im Laufe dieser Arbeit hergestellten Derivate sollte demnach Aufschluß über deren Zustand in

Dichloressigsäure geben können.

In Tab.1 auf S.23 sind die gefundenen Banden der Verbindungen sowie einiger zum Vergleich untersuchter Phenole und Phenoläther wiedergegeben, in Abb.2 auf S.24 sind ferner einige der erhaltenen Spektren aufgetragen.

Die Extinktionskoeffizienten der Verbindungen konnten wegen ihrer Kleinheit (Oberschwingungen) und wegen der ungenügenden Löslichkeit der cyclischen Substanzen nur annähernd bestimmt werden; ihr Wert liegt in der Größenordnung von $0,1 - 0,3$ pro Peptidbindung (in $\text{cm}^2 \cdot \text{mMol}^{-1}$). Als 2,4-Dinitrophenylderivat wurde nur das Dipeptid aufgenommen, das entsprechende cyclische Peptid zeigte eine zu geringe Löslichkeit in Dichloressigsäure. Durch eine Vergleichsmessung von Dichloressigsäure gegen Luft wurde ein bei ca. $1,68 \mu$ liegendes Maximum als von den unterschiedlichen Konzentrationen an Lösungsmittel im Meß- und Vergleichsstrahlengang herrührend ausgeschieden.

Die stets gefundene Bande bei $1,5 \mu$ spricht für das Vorliegen der O-protonierten trans-Peptidgruppe in der dichloressigsäuren Lösung aller untersuchten Peptide, unabhängig von der Substitution des Phenylkernes. Da die Bande auch bei den in Dichloressigsäure optisch aktiven Cyclopeptidderivaten auftritt, kann die Protonierung der Peptidgruppe nicht zur Erklärung der Inaktivität des Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂ und des Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ herangezogen werden.

Das Auftreten der Bande bei $1,43 \mu$ kann man mit dem Vorhandensein eines an den aromatischen Kern gebundenen Sauerstoffs in Verbindung bringen : die Bande fehlt beim L-Phe-Derivat.

Ein in seiner Auswirkung unbekannter Faktor ist die Solvation der Benzolkerne durch Dichloressigsäure (vgl. 59).

Verbindung	Maxima in μ			
N-Cbo-gly-L-tyr- äthylester	1,50	1,425	1,175	1,13
Cyclo-(gly-L-tyr-gly) ₂	1,50	1,425		
Cyclo-(gly-L-phe-gly) ₂	1,50			
N-Cbo-gly-O-(2,4-dini- trophenyl)-L-tyr- äthylester	1,50	1,43 (st)	1,175	1,13
N-Cbo-gly-O-(3,5-dini- trobenzoyl)-L-tyr- äthylester	1,51	1,43 (st)		
Cyclo-[gly-O-(3,5-dini- trobenzoyl)-L-tyr-gly] ₂	1,50	1,42		
m-Kresol		1,43 1,38	1,175	1,125
Anisol		1,43		1,13
Dichloressigsäure gegen Luft	1,68 sehr stark	1,4 schwach		1,14 sehr schwach

Tab. 1 Infrarotmaxima in Dichloressigsäure

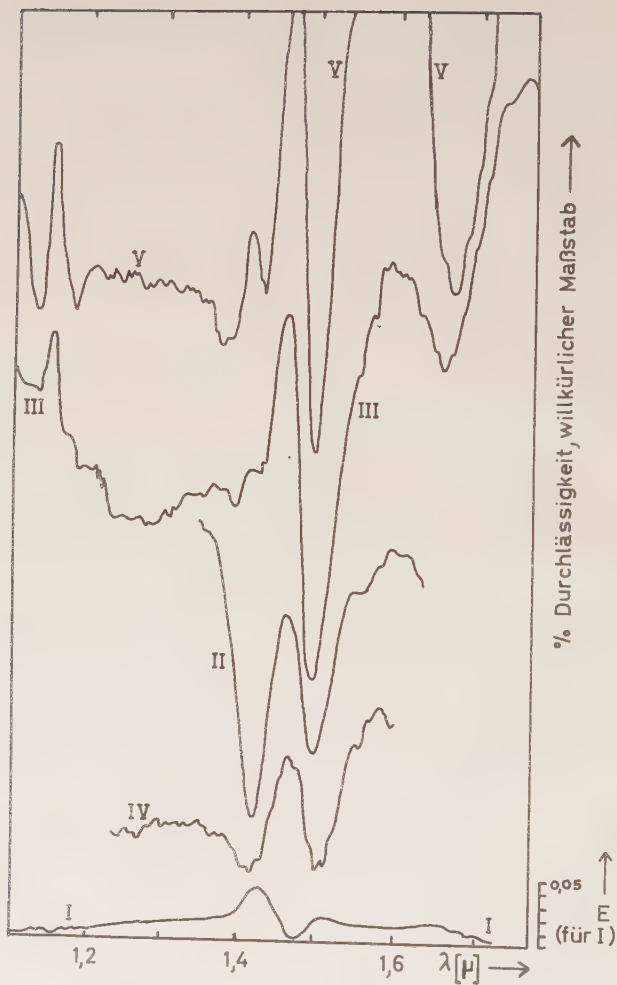


Abb. 2. IR-Spektren der dichloressigsaurigen Lösungen von
 Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ (I, II), Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂ (III),
 Cyclo-[gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-gly]₂ (IV) und
 N-Cbo-gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-äthylester (V)
 Konzentrationen : ca. 0,2 Mole -CO-NH- pro Liter
 Aufnahmebereiche : für I Extinktion 0 bis 1, für II bis V
 90-110 und 75-125 % Durchlässigkeit

5. U V - A b s o r p t i o n s s p e k t r e n

Die aufgenommenen UV-Spektren sind auf S.26-28 durch Tallierung ihrer Maxima, Minima und Absorptionsschultern wiedergegeben (die Anordnung der Maxima und Minima in der Tabelle 11 keine relative Zuordnung der Banden bedeuten, sie erfolgt nur aus dem Grunde besserer Uebersichtlichkeit).

Die Spektren der cyclischen Verbindungen weichen von denen der entsprechenden offenkettigen Substanzen sowie von den für Tyrosin selbst in der Literatur angegebenen Werten (1e, S.310; 1f, S.1688) nicht wesentlich ab, wenn man das doppelte Auftreten ein und derselben absorbierenden Gruppe in den cyclischen Verbindungen in Rechnung setzt. Argumente für das Vorliegen eines "durchkonjugierten" 18-Ringes ⁺) in den Cyclohexapeptiden (60) lassen sich aus den erhaltenen Spektren nicht ableiten: man sollte in diesem Falle in der Regel eine Veränderung des Absorptionsspektrums beim Uebergang von den offenkettigen zu den cyclischen Peptiden erwarten (62, S.315 f.), es sei denn, es läge ein gleichsinniger und gleichgroßer Einfluß sowohl auf den Grund- als auch auf den angeregten Zustand vor. In diesem Zusammenhang ist auch der bei beiden Substanzgruppen gleichartige Einfluß eines Wechsels des Lösungsmittels auf die Lage der Banden zu erwähnen: gleichsinnige und annähernd gleichgroße Verschiebung der langwelligen Bande bei Ersatz von Dimethylformamid durch Aethanol oder Wasser ⁺⁺). Ein ähnliches Verhalten zeigen auch andere Tyrosinverbindungen (63).

Für das UV-Spektrum des Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂ wurden zwar die von R.Shingte (8) angegebenen Lagen der Banden, aber andere Extinktionskoeffizienten gefunden.

bei Annahme einer Wechselwirkung zwischen den π -Elektronen der Peptidgruppen einer unendlichen α -Helix resultiert nach MO-Berechnungen ein Energiegewinn von ca. 250 cal pro Peptidrest (vgl. dazu 1b, S.50-54; 52c; 61).

vgl. die von K.Dimroth und Mitarbeitern aufgestellte Polaritätsreihe der Lösungsmittel (109).

		N-Cbo-gly-L-tyr- äthylester in A.		N-Cbo-gly-L-tyr- gly-äthylester in A.		Cyclo-(gly-L-tyr- gly) ₂ in Wasser	
	nm	284 ⁺	278	284 ⁺	278	280 ⁺	274,5
	lg ε	3,45 ₅	3,53	3,45	3,52 ₆	3,37	3,43
	Konz.	c	c	c	c	c	c
Max.	nm	269 ⁺	264,5 ⁺	269 ⁺	264,5 ⁺		
	lg ε	3,38	3,27	3,38	3,27		
	Konz.	c	b	c	b		
	nm	258,5 ⁺	253 ⁺	259 ⁺	253 ⁺		
	lg ε	3,09 ₅	2,90	3,10	2,90 ₅		
	Konz.	b	b	b	b		
Min.	nm	248	(Konz.:b)	248	(Konz.:b)	247,5	(Konz.:b)
	lg ε	2,75 ₅		2,76		2,66	
Max.	nm	226	(Konz.:h)	226	(Konz.:h)	223	(konz.:h)
	lg ε	4,33		4,30		4,21	
die obigen Verbindungen in DMF-Lösungen							
Max.	nm	286	280	286	280	286	280
	lg ε	3,25 ₅	3,33	3,25	3,32	3,46	3,53
	Konz.	c	c	c	c	c	c
N-Methylaminoäthyl-L-tyrosinol.2 HCl in A.							
	nm	284 ⁺	279 (Max.)	245 (Min.)	226 (Max.)		
	lg ε	3,18	3,25	2,03	3,99		
	Konz.	b	b	a	f		
Cyclo-(gly-L-phe-gly) ₂ in Wasser, Konz. 10 ⁻³ Mol.l ⁻¹							
	nm	267 (Max.)	263,5 (Max.)	262 (Min.)	257,5 (Max.)		
	lg ε	2,44 ₅	2,59	2,55	2,67		
	nm	254,5 (Min.)	252 (Max.)	247 (Max.)	244 (Min.)		
	lg ε	2,58	2,61	2,54	2,50		
		N-Cbo-gly-O-(N'-phthalyl-L- phe)-L-tyr-äthylester bei der Konz. 4.10 ⁻⁴ Mol.l ⁻¹		Cyclo-[gly-O-(N-phtha- lyl-L-phe)-L-tyr-gly] ₂ Konz.: 2.10 ⁻⁴ Mol.l ⁻¹			
		in A.		in DMF		in DMF	
Max.	nm	299 ⁺	293	299 ⁺	295	300 ⁺	295
	lg ε	3,26 ₅	3,29	3,27 ₅	3,29	3,56 ₅	3,59
Min.	nm	274		276		277	
	lg ε	3,09		3,12		3,44	
Max.	nm	267,5	264				
	lg ε	3,14	3,18				
	nm	261	257,5				
	lg ε	3,18	3,21				

Tab.2 Fortsetzung auf der folgenden Seite

	N-Cbo-gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-äthylester		N-Cbo-gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-gly-äthylester		Cyclo-[gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-gly] ₂
	in A. in DMF		in A. in DMF		in DMF
nm	292,5	299,5	293	298	298
Max. lg ε	4,03 _d	4,03 _e	4,04 _d	4,03 _e	4,28 _e
Konz.					
nm	267		267		
Min. lg ε	3,96 _d		3,95 _d		
Konz.					
	N-Cbo-gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-äthylester		N-Cbo-gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-gly-äthylester		1,10-Bis-(N-phthalyl-L-phe-oxy)-cyclo-octadecane F.161° F.91-93°
	in A.		in A.		in DMF
nm	234 ⁺		234 ⁺		300 ⁺ 300 ⁺
lg ε	3,38		3,46		3,53 3,51
Konz.	c		c		c c
nm	277 ⁺		277 ⁺		294 294
Max. lg ε	3,49 _c		3,56 _c		3,56 3,56 _c
Konz.	c		c		c c
nm	226		226		
lg ε	4,45 _g		4,54 _g		
Konz.	g		g		

Tab.2 UV-Absorptionsmaxima und -minima von Peptiden,

Peptidderivaten und Cyclooctadecanverbindungen.

Die O-substituierten Tyrosinverbindungen zeigen in Dichloressigsäure sämtlich nur einen stetigen Anstieg bis zur Durchlässigkeitsgrenze des Lösungsmittels, das gleiche gilt für die 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivate in Dimethylsulfoxid. Die Abkürzungen bedeuten : A. = Aethanol, DMF = Dimethylformamid,

DSO = Dimethylsulfoxid, DCE = Dichloressigsäure.

Abkürzungen für die Konzentrationsangaben (Mol.l⁻¹):

a = 8.10⁻⁴, b = 4.10⁻⁴, c = 2.10⁻⁴, d = 8.10⁻⁵

e = 5.10⁻⁵, f = 4.10⁻⁵, g = 2.10⁻⁵, h = 1,6.10⁻⁵

Maxima	nm	387,5	383 ⁺	367	363 ⁺	349
	lg ε	3,937(c)	3,695(c)	3,947(c)	3,786(c)	3,752(c)
Minima	nm		376,5		356	
	lg ε		3,393(c)		3,508(c)	
Maxima	nm	333,5	320	302,5 ⁺	256,5	251 ⁺
	lg ε	3,42(b)	3,055(b)	2,66(a)	5,17(d)	4,92(d)
Minima	nm			293,5		227,5
	lg ε			2,40(a)		3,832(c)

Tab.3 UV-Absorptionsmaxima- und minima von DL-B-(Anthracenyl-9)-α-alaninhydrochlorid in Aethanol.
 Konzentrationen: (a) $8 \cdot 10^{-4}$, (b) $1,6 \cdot 10^{-4}$,
 (c) $9,6 \cdot 10^{-5}$, (d) $6,4 \cdot 10^{-6}$ (in $\text{cm}^2 \cdot \text{mMol}^{-1}$)
 Ein Kreuz (+) bedeutet das Vorliegen einer Schulter.

6. Bestimmung der p_K -Werte des

Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂

Die p_K -Werte für die erste und die zweite Dissoziationsstufe des Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂



wurden durch direkte Titration mit n/10 NaOH und durch spektrophotometrische Titration bestimmt.

6.1 Direkte Titration

Es wurden zwei Proben, mit und ohne Substanz, unter sonst gleichen Bedingungen bei der Ionenstärke $\mu = 0,2$ titriert und die bei der zweiten Titration lediglich zur Aenderung des p_H -Wertes benötigte Menge n/10 NaOH bei der ersten Titration in Anrechnung gebracht (zur Methode vgl. 22c, S.167; 1f, S.76).

Die so erhaltenen Kurven zeigt Abb.4 auf Seite 32. Ihre Auswertung erfolgte unter Benutzung der von H.T.St. Britton (65) abgeleiteten Formeln für die Dissoziationskonstanten zweibasischer Säuren RH_2 :

$$K_1 = \frac{B_1 D_2 - B_2 D_1}{A_1 B_2 - A_2 B_1} \quad \text{und} \quad K_2 = \frac{A_1 D_2 - A_2 D_1}{B_1 D_2 - B_2 D_1}$$

$$\begin{aligned} \text{wobei} \quad A_n &= c_{\text{Alkali}} \cdot c_{H^+} + c_{H^+}^2 - c_{H^+} \cdot c_{\text{gesamte Säure}} \\ B_n &= 2c_{\text{gesamte Säure}} - c_{\text{Alkali}} - c_{H^+} \\ D_n &= c_{H^+}^2 \cdot (c_{\text{Alkali}} + c_{H^+}) \end{aligned}$$

Die gefundenen Werte (siehe folgende Tabelle) lassen erkennen, daß die beiden Dissoziationsgleichgewichte nur im p_H -Bereich von ca. 9,7 - 10 ungestört nebeneinander vorliegen : unterhalb von p_H 9,7 ist praktisch nur Monoanion gebildet worden und überhalb von p_H 10 macht sich in zunehmenden Maße eine Anomalie des Titrationsverlaufes bemerkbar, die auch bei der spektrophotometrischen Titration, also in gepuffertem Medium auftritt, und deshalb nicht in einer Hydrolyse des Peptids bestehen kann (siehe die folgenden Abschnitte).

p_H - Intervall	pK_1	pK_2
9,42 - 9,72	9,55	9,63
9,72 - 9,93	9,54	10,65
10,14 - 10,3	10,06	10,0
10,3 - 10,53	9,92	10,1

Tab.4 pK -Werte des Cyclo-(gly-1-tyr-gly)₂,
Titration mit n/10 NaOH, $\mu = 0,2$.

6.2 Spektrophotometrische Titration

Sie wurde in Analogie zu verschiedenen, in der Literatur beschriebenen Titrationsen von Tyrosinderivaten (1a, S.335-37; 22c, S.749; 66) durchgeführt. Die Ionenstärke be-

trug 0,2; als Bezugswerte für die Extinktion wurden die Werte in 1n NaOH und in 0,08 n HCl (= Werte in Wasser) gewählt. Die erhaltenen Spektren zeigt Abb.3 (S.31); die daraus bei den Wellenlängen 300 nm und 295 nm erhaltene Dissoziationskurve, sowie eine unter Annahme bestimmter Voraussetzungen errechnete Kurve (siehe weiter unten) sind in Abb.5 (S.32) aufgetragen.

Die Auswertung erfolgte nach zwei Methoden :

1. durch Ersatz des in der Ableitung von H.T.St.Britton (65) benutzten Ausdrucks für die Gesamtkonzentration an Mono- und Dianion $[RH^-] + 2[R^{2-}] = c_{\text{Alkali}} - c_{H^+}$ durch die spektrophotometrisch direkt ermittelte Konzentration an Mono- + Dianion :

$$[RH^-] + 2[R^{2-}] = 2 \frac{\epsilon - \epsilon_{\text{sauer}}}{\epsilon_{\text{alk.}} - \epsilon_{\text{sauer}}} \cdot c_{\text{gesamte Säure}}$$

(wobei ϵ = Extinktionskoeffizient der Lösung beim jeweiligen p_H -Wert, $\epsilon_{\text{sauer}} = \epsilon$ von RH_2 und $\epsilon_{\text{alk.}} = \epsilon$ von R^{2-})

Voraussetzung für die Gültigkeit dieses Ausdrucks ist dabei, daß sich das Absorptionsspektrum des Monoanions des Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ durch einfache Mittelung aus den Absorptionsspektren der undissoziierten Verbindung und ihres Dianions erhalten läßt, eine Voraussetzung, die infolge der Trennung der chromophoren Gruppen durch mehrere sp^3 -C-Atome erfüllt sein dürfte (vgl. auch die auf S.25 erwähnte Übereinstimmung des Absorptionsspektrums des undissoziierten Cyclopeptides mit dem Absorptionsspektrum von Tyrosin).

Bei der sonst analogen Durchführung der Rechnung erhält man folgende Ausdrücke für die in die Britton'-sche Formel einzusetzenden Größen :

$$A_n = c_{H^+} \cdot (2\alpha - 1), \quad B_n = 2 - 2\alpha, \quad D_n = 2\alpha \cdot c_{H^+}^2$$

$$\left(\text{wobei } \alpha = \frac{\epsilon - \epsilon_{\text{sauer}}}{\epsilon_{\text{alkalisch}} - \epsilon_{\text{sauer}}} \right)$$

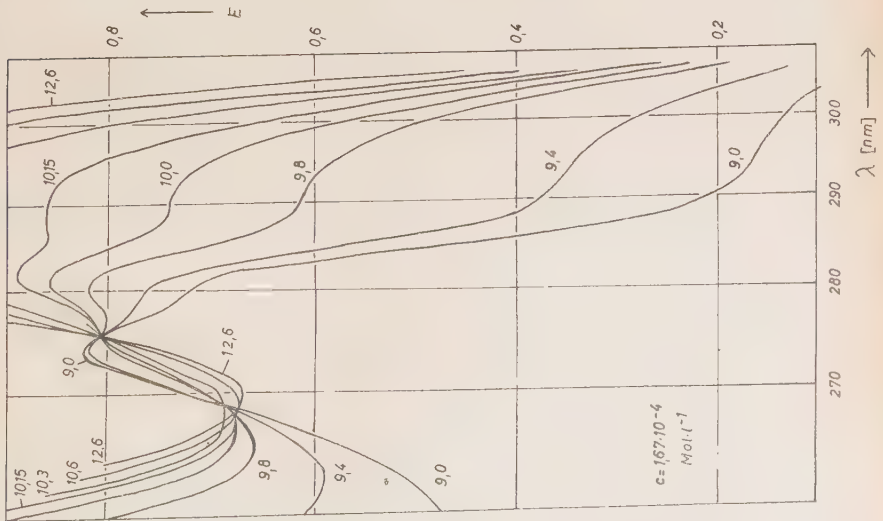
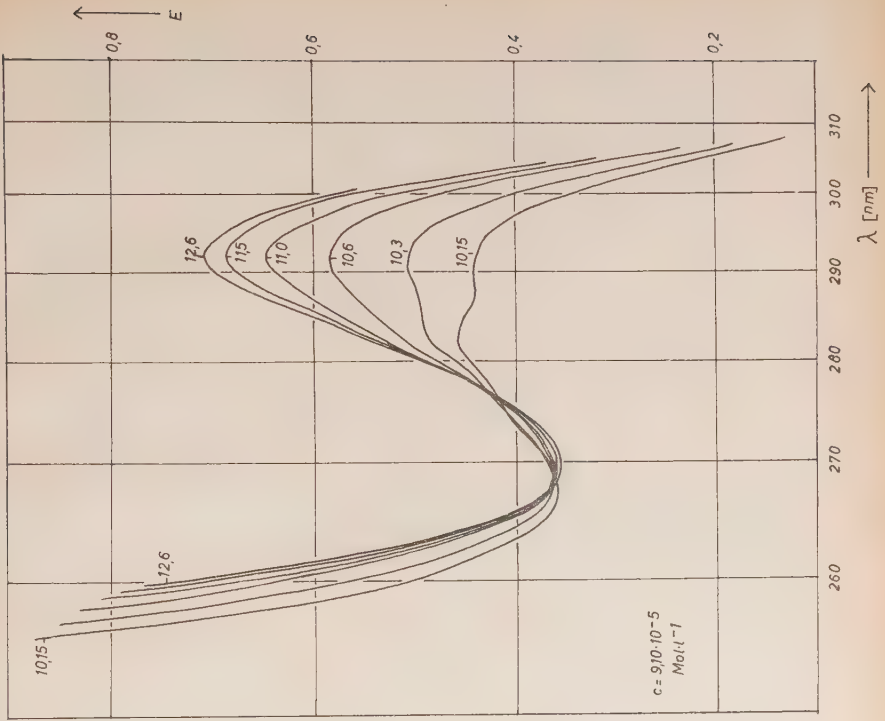


Abb. 3 Spektrophotometrische Titration von Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ bei 20°C und der Ionenstärke $\mu = 0,2$.

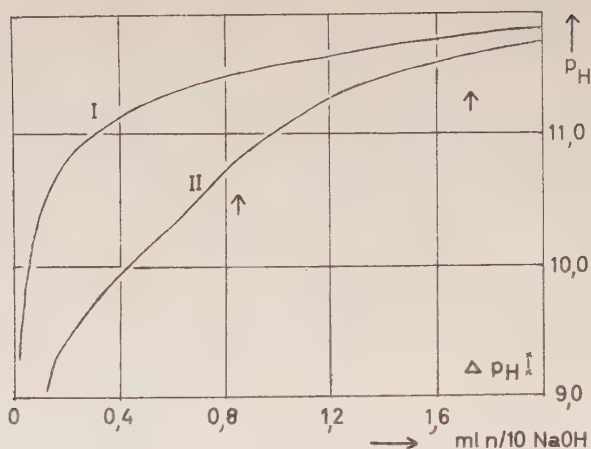


Abb. 4 Titration von Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ (23,88 mg in 30 ml Wasser bei 20°C, $\mu = 0,2$ durch KCl-Zusatz). Die Pfeile geben die stöchiometrisch zur halben und ganzen Neutralisation des Peptids erforderliche Menge 0,1 n NaOH an. Kurve I: Blindtitration, Kurve II: unkorrigierte Titrationskurve des Peptides. Δp_H = mittlerer Fehler.

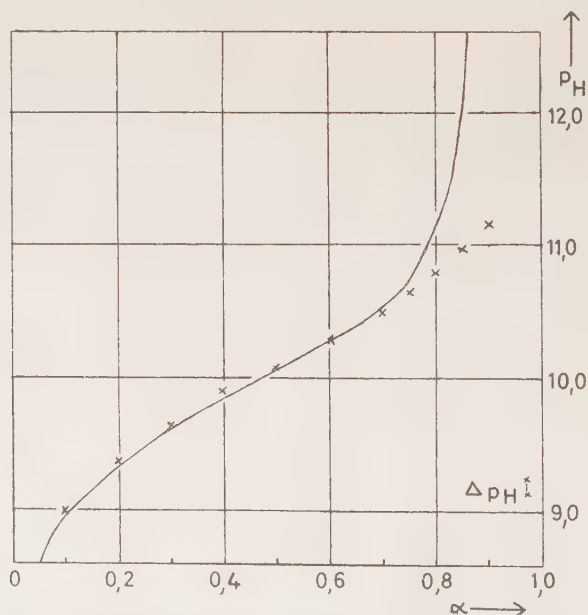


Abb. 5 Spektrophotometrisch bestimmter Dissoziationsgrad (20°C). Ausgezogene Kurve : bei 295 und 300 nm gemessene Werte, Kreuze: nach der Linderström - Lang'schen Gleichung berechnete Werte ($\omega = 0,21$; $p_{K1} = 9,9$).

Für die Wellenlänge 300 nm errechnen sich folgende Werte:

p_H - Intervall	p_{K_1}	p_{K_2}
9,4 - 9,8	9,58	9,53
9,8 - 10,0	9,56	10,55
10,15 - 10,3	10,01	10,25
10,95 - 11,5	nicht berechenbar, da K_1 und K_2 negative Werte annehmen	

Tab.5 p_K -Werte des Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂,
spektrophotometrische Titration.

Es ergibt sich das gleiche Bild wie bei der direkten Titration : normale Dissoziation bis p_H 10, von da ab anomaler Titrationsverlauf.

K.U.Linderstrøm-Lang ging zur Deutung des Titrationsverlaufes von Proteinen von einer anderen Anschauung aus : er nahm nicht für die einzelnen, chemisch gleichen Gruppen verschiedene p_K -Werte an, sondern wies ihnen einen gemeinsamen, ursprünglichen p_{K_0} -Wert (intrinsic p_K , p_{K_i}) zu. Dieser wird im Laufe der Titration durch den elektrostatischen Einfluß der Zahl der Ladungen z , die das Molekül aufnimmt, beeinflusst.

Die Berechnung dieses Einflusses geschieht unter der Annahme, daß die aufgenommene Ladung gleichmäßig über die Oberfläche des kugelförmig gedachten Moleküls verteilt ist. Die resultierende Linderstrøm-Lang'sche Gleichung

$$p_H - \lg \frac{\alpha}{1 - \alpha} = p_{K_i} - 0,868 \omega z$$

$$\text{wobei } \omega = \frac{e_0^2}{2\epsilon kT} \left[\frac{1}{r} - \frac{K}{1 + K(r + 2,5)} \right]$$

(mit e_0 = Elementarladung, k = Boltzmann-Konstante, ϵ = Dielektrizitätskonstante des Mediums, r = Radius des Moleküls, K = Debye - Hückel-Konstante)

wurde von einer Reihe von Autoren (1b, S.10-11; 1f; 67; 68) auf Proteine und Polypeptide angewandt und annähernde Uebereinstimmung der nach der obigen Gleichung errechneten mit anderweitig erhaltenen Daten festgestellt.

ω stellt dabei ein Maß für die Wirksamkeit der Ladungen z dar, rein empirisch wird es durch Gestalt und Größe des Moleküls sowie durch die Anordnung der Ladungen bestimmt (1c). z ist im vorliegenden Falle gleich 2α (bei vollständiger Dissoziation zwei Ladungen im Molekül), α wurde gleich $\frac{\epsilon - \epsilon_{\text{sauer}}}{\epsilon_{\text{alk.}} - \epsilon_{\text{sauer}}}$ gesetzt (vgl. dazu die auf S.30 gemachten Angaben).

Die Ermittlung von ω bei den Wellenlängen 300, 295, 290 und 260 nm wurde durch Auftragen von $p_H - \lg \alpha / (1 - \alpha)$ gegen $z = 2\alpha$ nach Ch.Tanford und Mitarbeitern (68; 1f, S.100) vorgenommen. Aus dem anfangs jeweils konstanten Wert des Anstiegs der so erhaltenen Kurven (siehe Abb.6 auf S.35) berechnet sich ein durchschnittliches ω von 0,23 (entsprechend einem Radius r von 12,5 Å), das sich aber bei fortschreiten der Titration rasch erhöht: z.B. $\omega = 2,3$ bei $z = 1,4$ (entspricht $r = 3,25$ Å).

In Abb.5 (S.32) wurde eine mit $\omega = 0,21$ und einem p_{K_i} von 9,9 nach der Linderström-Lang'schen Gleichung berechnete theoretische Titrationskurve eingezeichnet: man erkennt Uebereinstimmung mit der gemessenen Kurve bis ungefähr $\alpha = 0,7$.

Durch Verlängerung der Anfangsgeraden bis $z = \alpha = 0$ erhält man als Ordinatenabschnitt den Wert für p_{K_i} , er beträgt im Einklang mit verschiedenen für Tyrosinpeptide berichteten Werten (1f, S.73 u.112-13; 107) 9,85 - 9,95.

Die in den vorigen Abschnitten festgestellte Anomalie des Titrationsverlaufes tritt auch bei der Anwendung der Linderström-Lang'schen Gleichung in Erscheinung: ω steigt ab $\alpha = \text{ca. } 0,7$ sehr stark an.

Nach Ch.Tanford (1f, S.75,98 u. 109f.) lassen sich hierfür folgende Erklärungen geben:

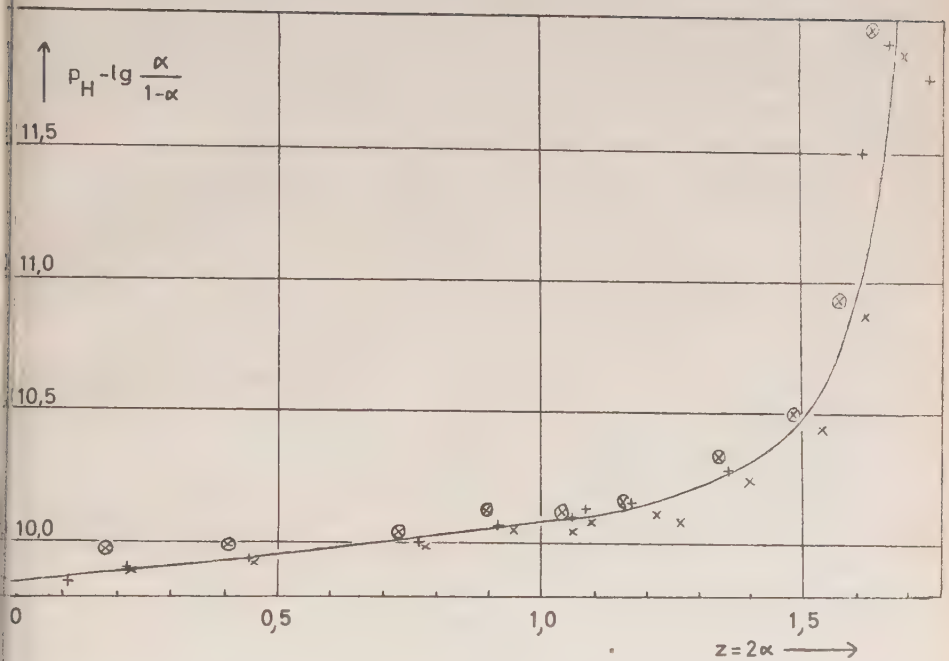


Abb. 6 Ermittlung des Linderström-Lang'schen Faktors aus den Werten der spektrophotometrischen Titration bei den Wellenlängen 300 nm (+), 295 nm (x) und 290 nm (⊗).

1. allgemeine Kontraktion des Moleküls
2. Annäherung der dissoziierenden Gruppen auf einen kürzeren Abstand
3. Verlegung der dissoziierenden Gruppen unter die Moleküloberfläche (1f, S. 106 u. 114-16; 71)
4. Benutzung eines irrigen Wertes für die Ladung z infolge weiterer Ionenreaktionen (z.B. Bindung von Salzen)
5. Änderung des pK_1 - Wertes während der Titration
6. Auftreten weiterer dissoziierender Gruppen
7. Aggregation der Moleküle (1f, S. 98)

Im Gegensatz zu Proteinen können die Argumente 1 und 3 auf das vorliegende Molekül nicht angewandt werden (die Berechnung des Molekelradius bei angenommener Kontraktion ergibt Werte unterhalb 1 Å; eine Unterbringung des Phenolkerne im Molekülinnern ist nicht möglich).

Die Punkte 4 und 6 (z nicht gleich 2α) würden die Addition von Chlorid-Ionen oder die Bildung von "Peptenolaten" (vgl. 58; 73) bedeuten. Angesichts der im Verhältnis zu Proteinen sehr geringen Molekülgröße und des Fehlens sonstiger ionischer Gruppen bzw. des p_H -Wertes, bei dem der abweichende Titrationsverlauf beginnt, können diese beiden Möglichkeiten als nicht sehr wahrscheinlich angesehen werden. Das Gleiche gilt infolge der negativen Ladung der Einzelmoleküle für eine Aggregation des Moleküle (Punkt 7). Punkt 5 würde eine Erhöhung des pK_i -Wertes der zweiten Phenolgruppe im Laufe der Titration entsprechen. Eine solche Erhöhung könnte durch das Auftreten einer negativen Ladung im Benzolkern (elektronenisomere α- und β-Formen, wie sie von W. Lautsch formuliert wurden, vgl. 60) erklärt werden.

Eine plausible Erklärung kann jedoch auch durch Anwendung des Punktes 2 gegeben werden: im Molekelmodell nach Dreiding läßt sich leicht eine Annäherung der beiden Tyrosin-Phenolkerne auf kleine Abstände erreichen. Es resultiert dann ein annähernd kugelförmiges Molekül mit parallel gestellten Phenolringen.

Der dabei anfallende Energiegewinn durch "hydrophobe Bindungen" (Bildung hydrophober Bereiche, vgl. Ch. Tanford, 74; 75) kann keine ausschlaggebende Rolle für diesen Vorgang spielen, da er unabhängig vom p_H -Wert sein sollte. Das Vorliegen einer intramolekularen Wasserstoffbrücke im Monoanion, wie sie für Maleinsäure und Phthalsäure formuliert wird (62, S. 613f.) und wie sie zur Erklärung von p_K -Änderungen in Proteinen von M. Laskowski jr. und H. A. Scheraga (112) herangezogen wird



würde dagegen einen Anlaß für die Annäherung der Phenolkerne bieten und den p_K -Wert im beobachteten Sinne beeinflussen.

6.3 Berechnung des Abstandes der beiden dissoziierenden Gruppen aus der p_K -Differenz

Zur Berechnung des Abstandes r der Carboxylgruppen zweibasischer Säuren entwickelte N.Bjerrum (62, S.611 ff.; 69) die Beziehung

$$\Delta p_K - \lg 4 = \frac{3,17}{r \cdot 10^8} \quad (\text{für } H_2O \text{ bei } 20^\circ C, r \text{ in cm})$$

N.Bjerrum benutzte für seine Ableitung die makroskopische Dielektrizitätskonstante des Mediums, er ließ zwischen den COOH-Gruppen befindliche Molekelteile außer Betracht.

J.G.Kirkwood, F.H.Westheimer und Ch.Tanford beseitigten diesen "angel" durch die Einführung von Bezirken mit kleinerer Dielektrizitätskonstante bzw. einer "effektiven Dielektrizitätskonstante" (70; 71), sie ordneten ferner den dissoziierenden Gruppen bestimmte Lagen auf einem geometrischen Körper (Kugel, Polyeder) zu und verlegten sie ca. 1 Å unter die Oberfläche des Moleküls (71).

Die Anwendung dieser Theorien auf die Dissoziation von Alkylglutarsäuren (72) ergab für Δp_K -Werte von 0,4 - 0,5 Abstände von 7 - 7,7 Å, während nach der Bjerrum'schen Formel für $\Delta p_K = 0,4$ ein r von 7,75 Å resultiert.

Für das hier vorliegende Cyclopeptid lassen sich am Modell zwei extreme Konformationen realisieren :

1. auf dem liegenden Peptidring hochgestellte Phenolkerne, sodaß die Verbindungslinie zwischen ihnen nur durch das wäßrige Medium verläuft.
2. seitliches Abspreizen der beiden Phenolkerne, sodaß die Verbindungslinie zwischen ihnen teils durch das organische Molekül, teils durch den Hohlraum des Peptidringes verläuft.

Für das erste der beiden Modelle sollte die Bjerrum'-sche Formel exakt, für das zweite allenfalls ihre Abwandlung mit

einer kleineren Dielektrizitätskonstanten gelten, deren Wahl allerdings schwierig ist: die Verbindungslinie verläuft durch zwei Benzylkerne (ϵ ca. 2) und durch den Hohlraum des Peptidringes (mit Wasser gefüllt?, $\epsilon = 80$). Eine Einbeziehung von Teilen des Peptidringes ($\epsilon_{\text{Acetamid}}$ ca. 60) in die auftretenden Felder muß ebenfalls erwogen werden.

Für eine Reihe von Dielektrizitätskonstanten wurde mit $\Delta p_K = 1$ der Abstand nach Bjerrum berechnet:

ϵ	=	80	40	24,5	20	10	5
r	=	7,7	15,3	25	30,7	61,4	123 Å

Die Wahl von ϵ bestimmt offensichtlich den errechneten Abstand. Auch bei den weiter oben erwähnten, weiterentwickelten Theorien hängt das Ergebnis von der Wahl der Ausgangsbedingungen: Sitz der dissoziierenden Gruppen, Form des Moleküls bzw. von der "inneren Dielektrizitätskonstanten" ab, wie auch von W.F.K. Wynne-Jones und G.S. Rushbrooke (76) bemerkt wurde. Ihre Anwendung würde im hier vorliegenden Falle keinen Fortschritt gegenüber dem Bjerrum'schen Ansatz bringen.

Der nach der Linderström-Lang'schen Gleichung für den Anfangsverlauf der Titration ermittelte Molekelradius von 12,5 Å (der aber auch nur für das Modell einer Kugel mit gleichmäßiger Ladungsverteilung gilt) würde einem Abstand der Phenolgruppen von 25 Å und damit nach der Bjerrum'schen Formel einem mittleren ϵ von ca. 25 entsprechen. Das Molekül läge dann mit seitlich abgespreizten Phenolgruppen vor: der am Molekelmodell (Dreiding) gemessene Abstand für eine solche Form beträgt bei gelösten H-Brücken und gestrecktem Molekül 21 Å; bei einem durch 6 H-Brücken zwischen den Peptidbindungen versteiften Molekül (s. Abb. 19a in 4b) beträgt er 19 Å.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß definitive Aussagen über die Molekelform in wäßriger Lösung allein aus den Ergebnissen der Titration nicht gemacht werden können.

7. Die Rotationsdispersion und ihre Temperaturabhängigkeit

Um die bei den Wellenlängen 578, 546, 436, 364 und 313 nm in verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen Temperaturen gemessenen Drehungen miteinander vergleichen zu können, wurde der Einfluß des umgebenden Mediums auf die Polarisierbarkeit der jeweiligen Verbindung durch Multiplikation mit dem Faktor $3/(n^2 + 2)$ (n = Brechungsindex bei der entsprechenden Wellenlänge und Temperatur) eliminiert (vgl. 72).

7.1 Ermittlung der Brechungsindices

Die hierfür benötigten Werte wurden durch Messung von n_D und der mittleren Dispersion $n_F - n_C$ bei 20, 25 und 30°C sowie Extrapolation dieser Werte auf die benötigten Wellenlängen mit Hilfe des Hartmann'schen Dispersionspapiers erhalten (siehe hierzu 22c, S.411 - 12). Bei Wasser betrug die Abweichung des erhaltenen von den bekannten Werten bei 313 nm ca. 0,004, der Faktor $3/(n^2 + 2)$ schwankt dann um 0,25 %.

Zur Ermittlung der Werte für $3/(n^2 + 2)$ bedient man sich vorteilhafterweise einer graphischen Darstellung. Die Messwerte für n_D und $n_F - n_C$ enthält Tab.6 auf S.40. Eine lineare Inter- bzw. Extrapolation wurde für den Wert von n bei 15, 35 und 40°C vorgenommen.

Um die für die Drehungsmessungen benutzten Gemische aus Dimethylformamid und Dichloressigsäure in Bezug auf Verbindungsbildung zwischen den Komponenten näher zu untersuchen, wurde ferner n_D in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis gemessen. Die Werte (Abb.7 auf S.40) zeigen ein Maximum bei einem Molverhältnis DMF : DCE = 1 : 5 (vgl. die von J.A.Cann nachgewiesenen Komplexe zwischen DMF und mehreren Molen DCE Essigsäure, 78).

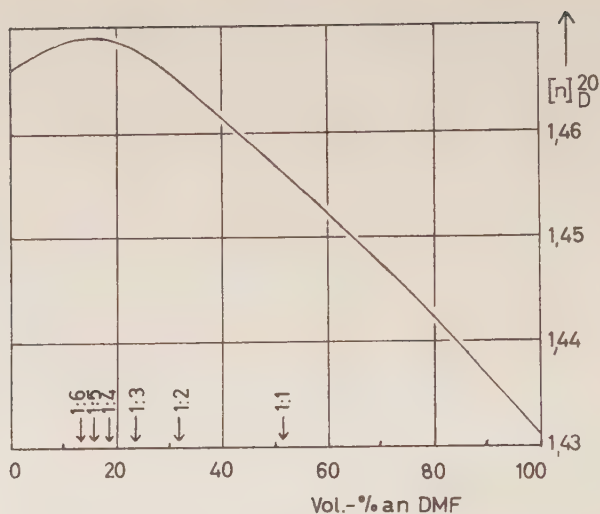


Abb.7 Abhängigkeit des Brechungsindex des Gemisches Dichloressigsäure - Dimethylformamid vom Mischungsverhältnis. Die Pfeile geben das jeweilige Molverhältnis an.

Lösungsmittel	Brechungsindex bei			$(n_F - n_C) \cdot 10^4$
	20 °C	25 °C	30 °C	
Dimethylformamid (DMF)	1,4305	1,4280	1,4254	100
Dichloressigsäure (DCE)	1,4662	1,4641	1,4620	88
Dimethylsulfoxid (DSO)	1,4782	1,4760	1,4736	109
DMF + DCE 9 : 1	1,4355	1,4334	1,4311	100
DMF + DCE 3 : 1	1,4434	1,4412	1,4388	100
DMF + DCE 3 : 2	1,4515	1,4493	1,4471	100
DMF + DCE 1 : 1	1,4570	1,4549	1,4528	100
DMF + DCE 1 : 3	1,4671	1,4649	1,4627	98
DMF + DCE 2 : 3	1,4610	1,4590	1,4570	100
DSO + DCE 1 : 1	1,4760	1,4739	1,4720	97
2-Chloräthanol	1,4417	1,4393	1,4371	78
Pyridin	1,5089			165

Tab.6 Brechungsindex n_D und mittlere Dispersion $n_F - n_C$

7.2 Effektive Drehung

Die nach Multiplikation der spezifischen Drehungen mit $3/(n^2 + 2)$ erhaltenen "effektiven spezifischen Drehungen" (d.h. diejenigen Werte, die sich beim Vorliegen eines Mediums mit dem Brechungsindex 1 ergeben würden, vgl. 79) sind in den Tab. 7 - 12 auf. S. 42 - 48 aufgeführt. Die verwandten Abkürzungen bedeuten : DMF = Dimethylformamid, DCE = Dichloressigsäure, DSO = Dimethylsulfoxid, 2CA = 2-Chloräthanol. Die Konzentration ist in g/100 ml angegeben. Erscheint ein +) neben der Wellenlänge oder dem Lösungsmittel, so wurden die Werte unter Verwendung einer 2 cm-Küvette erhalten.

Um auch einen Vergleich von Substanz zu Substanz zu ermöglichen, wurden die Werte für 20°C noch mit $M/100x$ multipliziert (M = Molgewicht, x = Anzahl der L-tyr-Reste pro Molekül). Die resultierenden "effektiven molaren Drehungen pro L-tyr-Rest" (Symbol : $[R]_{\text{eff}}^T$) sind ebenfalls in den Tabellen enthalten.

7.3 Wellenlängenabhängigkeit der Drehung

Beim Auftragen der Werte von $[R]_{\text{eff}}^{20}$ gegen die Wellenzahl $1/\lambda$ erhält man die Rotationsdispersionskurven der Verbindungen, die natürlich infolge der Beschränkung auf maximal 5 Wellenlängen nur ein annäherndes Bild der wahren Wellenlängenabhängigkeit der Drehung vermitteln können. Das Fehlen von einem Cotton-Effekt entsprechenden größeren Maxima oder Minima im gemessenen Bereich ist jedoch erkennbar (vgl. Abb. 8 und 9 auf den Seiten 49 und 50).

Bemerkenswert ist der gegensätzliche Verlauf der Kurven für offenkettige und entsprechende cyclische Verbindungen; die Absolutwerte von $[R]_{\text{eff}}^{20}$ sind bei den ersten kleiner als bei den letzten, eine Erscheinung, die beim Ringschluß regelmäßig beobachtet wird (77).

Von diesem Bild stechen die N-Phthalyl-L-phe-Derivate ab : bei ihnen zeigt bereits das Dipeptid erhebliche, negative Drehwerte.

Lsgm. konz.	λ [nm]	$[\alpha] \cdot 3(n^2 + 2)^{-1}$ bei						$[R]_{\text{eff}}^{20}$ 40°C
		15	20	25	30	35		
DMF c=1	578	8,2	7,9	7,4	7,1	6,6	6,3	31,4
	546	9,8	9,4	8,9	8,5	8,1	7,8	37,6
	436	21,9	21,0	20,1	19,3	18,5	17,7	84,1
	364	46,8	44,9	43,5	41,8	40,4	38,8	180
	313	107	103	100	96	93	90	410
DSO c=1	578	10,8	10,2	9,9		8,9		41,0
	546	12,8	12,1	11,7		10,7		48,5
	436	26,9	25,4	24,6		22,6		102
	364	54,2	51,6	49,8		46,2		207
2CA c=1	578	22,6	22,2	21,6		20,5		89,0
	546	26,3	25,6	25,1		23,8		103
	436	50,9	49,9	48,8		46,5		200
	364	96,5	94,5	92,3		88,0		378
	313	192	183	184		177		753
DCE c=1	578		29,8	29,0	28,1	27,7		119,4
	546		34,3	33,4	32,6	31,9		137,5
	436		65,1	63,5	61,6	59,6		261
	364		119,0	115,8	112,5	109,0		477
	313 ^{*)}		216	211	205	197		865
DMF ^{*)} + DCE 1:1 c=1	578		19,7	19,0		13,8	13,4	79,0
	546		22,6	21,9		21,2	20,9	90,5
	436		44,5	43,0		42,1	40,0	178
	364		84,5	82,2		79,5	77,5	338
	313		174	170		163	159	697
DMF ^{*)} + DCE 1:3 c=1	578		24,6	24,0		23,3	22,5	98,6
	546		25,6	27,5		26,3	26,2	115
	436		54,6	52,5		50,5	49,9	219
	364		100,0	97,4		93,4	91,4	400
	313		189	186		177	175	757
DSO ^{*)} + DCE 1:1 c=1	578		19,4	18,3		17,3	17,1	77,7
	546		22,3	21,5		20,8	20,1	89,3
	436		44,7	43,2		41,3	40,3	179
	364		84,6	82,1		79,1	77,5	339
	313		168	162		156	151	673

Tab.7. Effektive Drehungen von N-Cbo-gly-L-tyr-
äthylester. Alle Werte sind positiv, Abkürzungen
siehe S.41. α in Grad.cm².mg⁻¹, $[R]_{\text{eff}}$ in Grad.
cm².Decimol⁻¹, c in Gramm/100 ml.

Lsgm. konz.	λ [nm]	[α] . 3. ($n^2 + 2$)-1 bei						[R] _{eff} ²⁰
		15	20	25	30	35	40°C	
DMF c=1	578	-2,0	-2,6	-2,9	-3,2	-3,6	-4,1	-11,9
	546	-2,1	-2,7	-3,2	-3,6	-4,1	-5,4	-12,4
	436	-1,5	-2,6	-3,7	-4,5	-5,4	-6,5	-11,9
	304	+3,6	+1,2	+0,9	-2,5	-4,3	-6,3	+ 5,5
	313	+17,4	+13,5	+9,8	+6,8	+3,7	+0,4	+61,7
DSO c=1	578	+10,4	+ 9,7	+ 9,2		+ 7,2		+44,4
	546	+12,4	+11,5	+10,3		+ 8,7		+52,6
	436	+26,2	+24,6	+22,8		+19,5		+113
	364	+52,6	+49,2	+46,0		+40,0		+225
2CA c=1	578		- 0,8	- 0,9		- 1,2		- 3,7
	546		-0,9	- 1,0		- 1,4		- 4,1
	436		0	- 0,3		- 1,0		0
	364		+ 3,7	+ 3,1		+ 1,7		+ 16,9
	313		+13,6	+12,4		+ 9,8		+ 62,2
DCE c=1	578		+ 8,2	+ 7,6	+ 7,3	+ 6,7		+ 37,5
	546		+ 9,5	+ 8,9	+ 8,4	+ 7,8		+ 43,5
	436		+13,0	+17,0	+16,1	+15,2		+ 82,3
	364		+31,3	+30,0	+28,6	+27,3		+145,6
	313+		+55,6	+53,8	+52,0	+49,0		+252
DMF + DCE 1:1 c=1	573		- 1,8		- 2,0			- 8,2
	546		- 1,8		- 2,2			- 8,2
	436		- 1,2		- 2,1			- 5,5
	304		+ 2,3		+ 0,6			+10,5
	313+)		+14		+11			+ 64
DMF + DCE 3:1 c=1	573		- 3,3		- 4,0			- 15,1
	546		- 3,5		- 4,3 ₅			- 16,1
	436		- 4,4		- 5,3			-20,0
	304		- 2,5		- 5,3			- 11,4
	313+)		+ 6,0		+ 1,3			+ 27,6
DMF + DCE 3:2 c=1	573		- 3,3		- 3,7			- 15,2
	546		- 3,7		- 4,1			- 16,9
	436		- 4,6		- 5,6			- 21,0
	304		- 3,3		- 3,1			- 14,9
	313+)		+ 4,3		+ 1,5			+ 19,5
DMF + DCE 1:3 c=1	578		+ 3,3		+ 4,7			+ 26,4
	546		+ 6,7		+ 7,6			+ 30,8
	436		+13,3		+11,0			+ 60,8
	364		+24,7		+21,4			+113
DMF ⁺ + DCE 9:1 c=1	578		- 3,3		-4,1			- 15,2
	546		- 3,3		- 4,4			- 15,2
	436		- 3,3		- 3,5			- 15,2
	304		- 3,2 ₅		- 4,4			- 14,9
	313		+14,6		+ 7,2			+ 66,8
DSO + DCE 1:1	578		+ 1,5		+ 1,0			+ 6,6
	546		+ 2,1 ₅		+ 1,4			+ 9,9
	436		+ 3,5		+ 6,8			+ 38,9
	364		+21		+17			+ 96

Tab.3. Effektive Drehungen von N-Cbo-gly-L-tyr-gly-O-C₂H₅.
Abkürzungen siehe S.41. Dimensionen wie in Tabelle 7.

Lsgm. Konz.	λ [nm]	[α] $\cdot 3 \cdot (n^2 + 2)^{-1}$ bei				[R] $_{\text{eff}}^{\text{co}}$
		15	20	25	35°C	
DMF c = 1	578	+ 3,5	+ 7,6	+ 6,9	+ 5,4	+ 42,8
	546	+ 10,1	+ 9,3	+ 3,2	+ 6,6	+ 52,3
	436	+ 22,1	+ 20,4	+ 18,7	+ 15,3	+ 116
	364	+ 47,0	+ 43,8	+ 40,3	+ 34,1	+ 248
	313	+102	+ 95,4	+ 33,6	+ 77,1	+ 539
DSO c = 1	578	+ 13,9	+ 12,9	+ 12,4	+ 10,6	+ 73
	546	+ 16,3	+ 15,4	+ 14,7	+ 12,7	+ 37
	436	+ 33,6	+ 31,7	+ 30,4	+ 27,3	+ 179
	364	+ 66,4	+ 63,0	+ 60,1	+ 54,3	+ 356
2CA c = 1	578	+ 20,9	+ 25,3	+ 24,0	+ 21,0	+ 143
	546	+ 31,3	+ 29,4	+ 27,9	+ 24,5	+ 166
	436	+ 61,5	+ 58,0	+ 55,0	+ 48,3	+ 328
	364	+117,8	+110,4	+105,7	+ 93,5	+ 225
	313	+228	+214	+205	+184	+1210
DCE c = 1	578		+ 9,0	+ 9,0	+ 7,4	+ 51
	546		+ 10,3	+ 10,2	+ 3,7	+ 53
DMF c = 1	578	- 2,6	- 2,5	- 2,8	- 3,3	- 10,6
	546	- 2,6	- 2,5	- 2,3	- 3,5	- 10,6
	436	- 1,0	- 1,4	- 2,1	- 3,5	- 5,9
	364	+ 6,2	+ 5,0	+ 3,5	+ 0,9	+ 20,9
	313 ⁺	+ 27,6	+ 26,6	+ 23,7	+ 18,7	+ 112
DSO c = 1	578	+ 3,9	+ 3,4	+ 7,9	+ 6,3	+ 35,3
	546	+ 10,6	+ 9,9	+ 9,4	+ 3,1	+ 42,0
	436	+ 23,0	+ 21,6	+ 20,2	+ 17,8	+ 91,2
	364	+ 47,7	+ 45,1	+ 42,8	+ 37,3	+ 190
	313 ⁺	+ 83	+ 32	+ 72	+ 70	+ 346
2CA c = 0,2	578	+ 22,0	+ 21,0	+ 20,3	+ 18,1	+ 33,5
	546	+ 25,3	+ 23,9	+ 23,2	+ 20,7	+ 101
	436	+ 43,6	+ 42,6	+ 43,5	+ 33,9	+ 192
	364	+ 88,3	+ 83,0	+ 78,8	+ 71,0	+ 350
	313	+157	+150	+143	+123,5	+ 632
DCE c = 1	578		+ 13,0	+ 12,2	+ 11,0	+ 55
	546		+ 15,0	+ 14,2	+ 12,9	+ 63

Tab.9. Effektive Drehungen.

Oberer Teil: N-Trityl-gly-L-tyr-gly-Äthylester.

Unterer Teil: N-Trityl-(gly-L-tyr-gly)₂-Äthylester.

In DCE spalten beide Substanzen momentan die Tritylgruppe unter Bildung des Dichloracetats ab. Dimensionen wie in Tab.7. Abkürzungen für die Lsgmm.: siehe 3.41.

Lsgm. Konz.	λ [nm]	$[\alpha] \cdot 3 \cdot (n^2 + 2)^{-1}$ bei				$[R]_{\text{eff}}^{20}$
		20	25	30	35°C	
DMF c = 0,5	573	- 58,2	- 57,2	- 55,6	- 54,4	-162
	546	- 67,0	- 65,5	- 63,9	- 62,5	-186
	436	-120,7	-118,5	-115,5	-113,2	-335
	364	-200	-202	-197	-192,5	-571
	313	-333	-323	-316	-309	-924
DSO c=0,63	573	- 24,4				- 68
	546	- 28,1				- 78
	436	- 50,2				-139
	364	- 34,3				-234
DMF+DCE 1 : 1 c=0,286	578	- 42,2	-41,3	- 40,3	- 37,8	-117
	546	- 48,5	- 47,8	- 46,6	- 44,1	-135
	436	- 90,2	- 88,1	- 86,0	- 83,2	-250
	364	-158	-155	-151	-146	-438
DMF+DCE 2 : 3 c=0,5	578	- 31,9	- 30,6	- 30,1	- 29,4	- 89
	546	- 36,8	- 35,6	- 34,7	- 33,9	-102
	436	- 67,4	- 65,6	- 64,0	- 62,6	-187
	364	-117	-115	-112	-109	-326
DMF+DCE 1 : 3 c=0,5	573	- 17,4	- 16,7	- 15,7		- 48
	546	- 20,0	- 19,2	- 18,1		- 56
	436	- 36,9	- 35,4	- 33,3		-102
	364	- 65,5	- 62,7	- 59,5		-182
DSO + 2,7 Gew. % HCl-Gas	573	- 32,5				- 90
	546	- 37,6				-104
	436	- 71,0	(c = 1)			-197
	364	-128				-355
In wss. HCl c=0,192	578	- 23,2				- 64
	546	- 26,4				- 73
	436	- 43,5				-135
	364	- 33,4				-231
	313	-143				-398
m-Kresol und 20A		nicht genügend löslich				
N ₂ H ₄ · H ₂ O		kontinuierliche Drehungsänderung unter Auftreten Ninhydrin-positiver Spaltstücke				

Tab.10. Effektive Drehungen von Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂. Dimensionen wie in Tabelle 7. Abkürzungen für die Lösungsmittel siehe Seite 41.

Lsgm. Konz.	λ [nm]	$[\alpha] \cdot 3 \cdot (n^2 + 2)^{-1}$ bei				$[\alpha]_{\text{eff}}^{20}$
		20	25	35	40°C	
DMF c=0,98	578	- 43,9	- 43,0	- 46,7	- 45,3	-123
	546	- 56,3	- 55,4	- 53,4	- 52,0	-145
	436	- 99,2	- 98,7	- 95,3	- 92,5	-259
	364	-163	-162	-156	-153	-426
	313	-249				-650
DSO c=0,358	578	- 23,0	- 22,7	- 21,9	- 21,6	- 60
	546	- 26,4	- 25,8	- 25,5	- 24,5	- 69
	436	- 47,0	- 46,3	- 44,6	- 44,1	-123
	364	- 79,4	- 77,9	- 75,8	- 74,2	-207
DMF+DCE 1 : 1 c=0,36	578	- 33,1			- 36,1	-100
	546	- 43,4			- 41,4	-113
	436	- 75,8			- 71,7	-198
	364 ⁺	-125				-327
	313 ⁺	-192				-500
DMF+DCE 2 : 3 c=0,32	578	- 27,2			- 26,4	- 71
	546	- 30,9			- 29,7	- 81
	436	- 55,9			- 52,4	-146
	364 ⁺	- 95,4			- 88,4	-249
	313 ⁺	-152				-393
DSO+DCE 1:1 c=0,345	578	- 28,7		- 25,4	- 23,1	- 75
	546	- 33,0		- 28,4	- 27,0	- 86
	436	- 56,5		- 49,3	- 46,2	-143
	364 ⁺	-104				-262
m-Kresol c=0,2	578	- 0,6				- 1,6
	546	- 0,8				- 2,1
	436	- 3,0				- 15,2
	364	- 14,3				- 33,6
	313	- 29				- 78
2 CA c=0,64	578	- 34,7				- 90
	546	- 39,3				-104
	436	- 71,2				-136
	364 ⁺	-120				-314

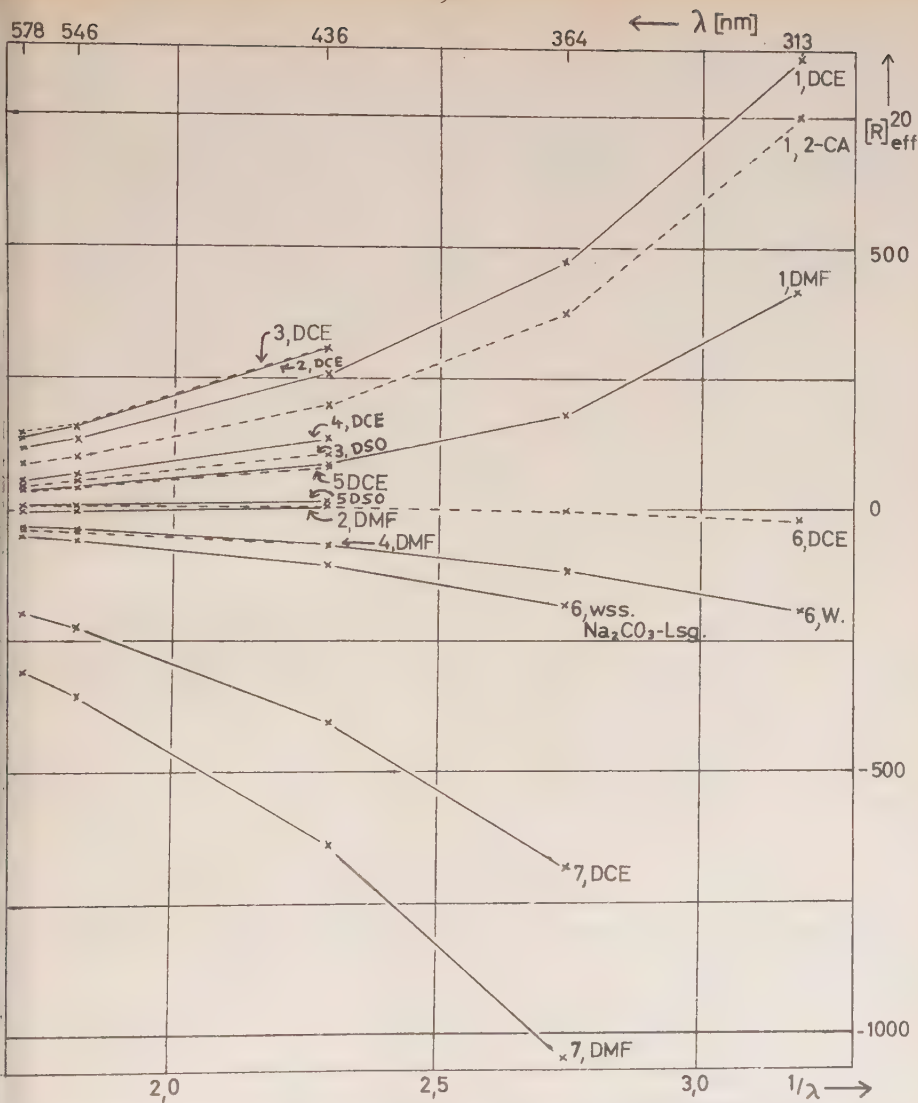
Tab.11. Effektive Drehungen von Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂. Dimensionen wie in Tabelle 7. Abkürzungen für die Lösungsmittel siehe Seite 41.

Verbindg.	N-Cbo-gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-äthylester			N-Cbo-gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-gly-äthylester		
Lösungsm.	DMF	DCE		DMF	DCE	
Konzentr.	2	0,5		0,5	0,5	
λ	578	- 8,6	+131,6	- 39,8	+ 55	
[nm]	546	- 3,4	+135	- 44,8	+64	
	436	+ 3,5	+302	- 63,8	+135	
Verbindung	N-Cbo-gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-äthylester			N-Cbo-gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-gly-äthylester		
Lösungsm.	DSO	DCE		DSO	DCE	
Konzentr.	0,5	0,5		1,5	2	
λ	578	+ 42,6	+140	+ 4,2	+ 34,4	
[nm]	546	+ 50,2	+155	+ 4,8	+ 40,9	
	436+	+106,5	+301	+ 11,9	+ 79,5	
Verbindung	Cyclo-[gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-gly] ₂			Cyclo-[gly-O-(3,5-nitrobenzoyl)-L-tyr-gly] ₂		
Lösungsm.	DMF	DSO	DCE	DSO	DCE	
Konzentr.	0,52	0,51	0,71	0,43	1,02	
λ	578	-193	-102	- 20,8	- 88	-23,2
[nm]	546	-223	-117	- 23,4	-103	-26,1
	436	-414	-216	- 46,1	-185	-46,4
Verbindung	N-Methylaminoäthyl-L-tyrosinol.2 HCl			L,L-1,4,7,10,13,16-Hexaaza-2,11-dibenzylcyclooctadecan.6HCl		
Lösungsm.	Wasser	Soda	DCE	Wasser	NaOH	DCE
Konzentr.	0,43	0,43	2,96	0,25	0,25	0,82
λ	578	- 34,7	- 52	+ 4,6	+ 35,4	+ 74,6 -14,2
[nm]	546	- 39,6	- 60	+ 4,9	+ 43,4	+125 -19
	436	- 70,3	-103,5	+ 4,9		
	564	-110,0	-133	- 0,5 ⁺)		
	513	-195				

Tab.12. Effektive molare Drehungen bei 20°C. Abkürzungen und Dimensionen wie in Tab.7. Die alkalischen Lösungen der letzten beiden Verbindungen wurden durch Zusatz von 4 bzw. 14 mg NaOH bzw. Na₂CO₃ zu 1 ml wss. Lsg. erhalten.

Verbin- dung	N-Cbo-gly-O-(N'- phthalyl-L-phe)- L-tyr-äthylester			Cyclo-[gly-O-(N- phthalyl-L-phe)- L-tyr-gly] ₂		
Lösungsm.	DMF	DCE		DMF	DSO	DCE
Konzentr.	0,5	1		0,26	0,5	0,58
λ 578	- 620	- 597		- 654	- 567	- 417
[nm] 546	- 711	- 455		-754	- 652	- 478
436	-1273	- 810		-1360	-1170	- 863
364	-2095	-1356		-2280	-1930	-1450
Verbin- dung	1,10-Bis-(N-phthalyl-L-phe-oxy)- cyclooctadecane, Isomere vom F.91 - 93°C F.160,5 - 161°C					
Lösungsm.	Pyr.	DSO	DCE		Pyridin	DCE
Konzentr.	0,50	0,51	0,95		0,30	0,51
λ 578	- 98	- 98,4	- 77,5		- 522	- 423
546	-112	-111,6	- 90		- 603	- 483
[nm] 436	-204	-202,4	-163		-1100	- 886
364	-356	-346	-282		-1900	-1540

Tab.13. Effektive molare Drehungen bei 20°C.
Dimensionen und Abkürzungen wie in Tabelle 7.



b.8 Effektive molare Drehung offenkettiger Verbindungen [10^4cm^{-1}]
 bedeutet : 1. N-Cbo-gly-L-tyr- $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 2. N-Cbo-gly-O-(2,4-dini-
 phenyl)-L-tyr- $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 3. N-Cbo-gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-
 tyr- $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 4. N-Cbo-gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-gly- $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$
 5. N-Cbo-gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-gly- $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 6. N-Methyl-
 inoäthyl-L-tyrosinol-2HCl 7. halbe eff.mol.Drehung von N-Cbo-
 y-(N'-phthalyl-L-phe)-L-tyr- $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$. Mittlerer Fehler für Molge-
 richt 300 : ± 5 . $[R]_{\text{eff}}^{20}$ in $\text{Grad} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{Decimol}^{-1}$.

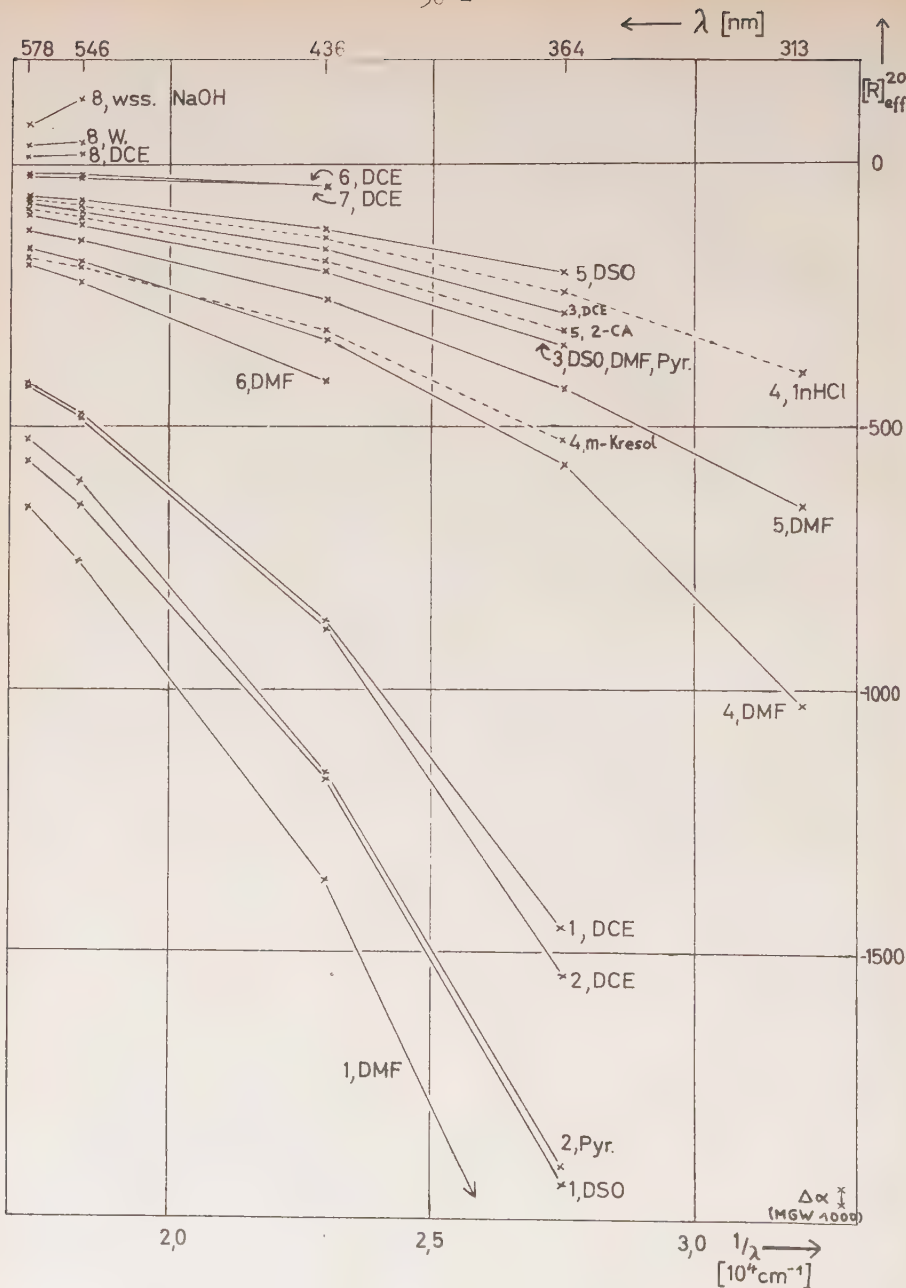


Abb.9

Effektive molare Drehung cyclischer Verbindungen.

Es bedeutet: 1. Cyclo-[gly-O-(N-phthalyl-L-phe)-L-tyr-gly]₂

2. 1,10-Bis-(N-phthalyl-L-phe-oxy)-cyclooctadecan, F. 161°C

3. dito, Isomeres vom F. 91-93°C 4. Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂

5. Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂ 6. Cyclo-[gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-

cyclo-[gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-gly]₂

3,16-Hexaaza-2,11-dibenzylcyclooctadecan. 6 HCl

Der Einfluß der 2,4-Dinitrophenylierung und der 3,5-Dinitrobenzoylierung besteht durchaus nicht immer in einer Erhöhung des Absolutbetrages der Drehung. Eine Möglichkeit zur Deutung dieser Tatsache bietet die von verschiedenen Autoren (1c, S. 456 - 462; 2, S. 218; 52, S. 115f. u. S. 271) gemachte Feststellung, daß der Drehbeitrag des Tyrosinkernes nicht konform zu dem des restlichen Moleküls verläuft : die bathochrome Verschiebung des Tyrosin-Absorptionsmaximums durch Substitution bewirkt Verkleinerung des Abstandes zur Wellenlänge, bei der die Drehung gemessen wird und damit bei gleichbleibendem Anisotropiefaktor Erhöhung des Teilbetrages von $[R]$, der auf den Tyrosinkern zurückgeht (80, S. 387). Ist dieser entgegengesetzt und kleiner als der des restlichen Systems, so resultiert insgesamt eine Verkleinerung von $[R]$. Die Fälle, wo $[R]_{\text{subst.}} > [R]_{\text{unsubst.}}$ sollten dann auf der Aenderung des Anisotropiefaktors infolge Aenderung der Konformation, Aenderung der Wechselwirkung zwischen der aromatischen Seitenkette und dem Asymmetriezentrum oder auf einer Aenderung des Einflusses des Lösungsmittels beruhen (80, S. 416).

Bei keiner der untersuchten Verbindungen konnte vollständige optische Inaktivität in Dichloressigsäure beobachtet werden.

7.4 Ermittlung der Drude'schen Konstanten und Anwendung der Moffitt'schen Gleichung

Für verschiedene synthetische Polypeptide konnten J.T. Yang, P. Doty und spätere Autoren (siehe die Uebersichten in 1b, 2; 2) zeigen, daß sie unter anderem in zwei verschiedenen Strukturen vorliegen können : in Lösungsmitteln wie Dichloressigsäure, die auf intramolekulare H-Brücken lösend wirken, als zufallsgeknäuelte Ketten und in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder Chloroform, die intramolekulare H-Brücken begünstigen, in einer längliche Stäbe bildenden Struktur, die sie als die rechtsgewendelte α -Helix von L. Pauling, R.B.

Corey und H.R.Branson (81) identifizierten ^{*)} .

Zur Charakterisierung dieser Strukturen bedienten sie sich einer Vielzahl von Methoden, von denen sich als rasches und bequemes Mittel zu ihrer Unterscheidung sich die Aufnahme der Rotationsdispersion der fraglichen Lösung und deren Auswertung nach zwei, in ihrer ursprünglichen Form zuerst von P.Drude und W.Moffitt angegebenen Gleichungen, als nützlich erwies :

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{k}{\lambda^2 - \lambda_c^2} \quad \text{und} \quad [R]_{\lambda}^T = \frac{a_0 \lambda_c^2}{\lambda^2 - \lambda_c^2} + \frac{b_0 \lambda_c^4}{(\lambda^2 - \lambda_c^2)^2}$$

wobei $[\alpha]_{\lambda}^T$ = spez.Drehung, λ_c = Drude'sche Konstante

bzw. $[R]_{\lambda}^T$ = eff.Drehung/Rest; a_0, b_0, k u. λ_c = Konstanten, λ = Wellenlänge und T = Temperatur

Es zeigte sich, daß nur Polypeptide, die in der zufallsgeknäuelten Form vorlagen, in der Regel die Drude'sche Gleichung erfüllten (wobei der λ_c - Wert bei ca. 220 nm liegt), während die Moffitt'sche Gleichung sowohl von zufallsgeknäuelten als auch von Helix-strukturierten Polypeptiden befolgt wird. Die ersten ergeben dabei b_0 - Werte um null, die letzten um ± 630 . Der Wert für a_0 hängt vom verwandten Lösungsmittel ab. Sowohl a_0 als auch b_0 werden durch die Wahl des Wertes für λ_c beeinflußt, als allgemein benutzter Wert hat sich $\lambda_c = 212$ nm eingebürgert.

Für eine Reihe von aliphatischen Acylaminosäuren fand Ch.Tanford dagegen Werte von ca. + 60 für b_0 (82), bezüglich der bei Vorliegen weiterer Strukturen, wie z.B. "pleated-sheet" - Strukturen, auftretenden Komplikationen sei auf die Übersichten in 1b; 1c; 2 und 3 verwiesen.

Nach den Ueberlegungen von W.Lautsch (4b; 60; 83) kann man das Vorliegen zweier zu den oben erwähnten Strukturen analoger Formen für die in seinem Mitarbeiterkreis untersuchten Cyclopeptide (8; 10; 84) diskutieren.

^{*)} Das ausschließliche Auftreten nur dieser Helix wurde in letzter Zeit angezweifelt (52d), ihr Vorkommen in Myoglobin wird jedoch durch die Röntgenstrukturuntersuchungen von J.C.Kendrew und Mitarbeitern (52e) bewiesen.

Es wurde dementsprechend versucht, durch Anwendung dieser beiden Gleichungen auf die Rotationsdispersion der hergestellten Substanzen Hinweise auf deren Struktur zu gewinnen (vgl. auch 6; 84). Ein Analogieschluß im eigentlichen Sinne (z.B. Annahme einer Helix-Struktur bei einem b_0 von ± 630) ist allerdings ohne die Ergebnisse anderer Untersuchungsmethoden der Molekelgestalt nicht möglich.

Die Auswertung erfolgte graphisch :

1. durch Auftragen von λ^2 gegen $1/\alpha$ erhält man im Falle einer Befolgung der Drude'schen Gleichung λ^2 als Ordinatenabschnitt (siehe z.B. Abb.10 auf S.54).
2. im Falle der Nichtlinearität der nach 1 erhaltenen Darstellung wurde nach W.Moffitt und J.T.Yang (79)
 $R(\lambda^2 - \lambda_0^2)$ gegen $1/(\lambda^2 - \lambda_0^2)$ aufgetragen. Der Wert für $b_0 \lambda_0^4$ ergibt sich dann aus der Steigung und der für $a_0 \lambda_0^2$ aus dem Ordinatenabschnitt der resultierenden Geraden. Einige der so erhaltenen Darstellungen zeigt Abb.11 auf S.55. Der richtige Wert für λ_0 muß dabei durch Auftragen der für verschiedene λ_0 berechneten Werte bis zur Linearität der erhaltenen Kurven ermittelt werden : ein Beispiel ist ebenfalls in der Abb.11 enthalten.

Die nach diesen beiden Methoden gefundenen Werte sind in Tab.14 auf S.56 - 57 zusammengestellt.

Die für die substituierten Tyrosinderivate erhaltenen Werte sind infolge des durch die Absorption dieser Verbindungen beschränkten Meßbereiches mit einer größeren Unsicherheit behaftet, was z.B. an der Möglichkeit einer Errechnung von Drude'schen Konstanten trotz b_0 - Werten von 2000 erkennbar ist.

Aus den in Tab.14 aufgeführten Werten läßt sich eine Beziehung zwischen Rotationsdispersionskonstante und Art des Lösungsmittels, wie sie bei den polymeren Verbindungen gefunden wurde, nicht ableiten :

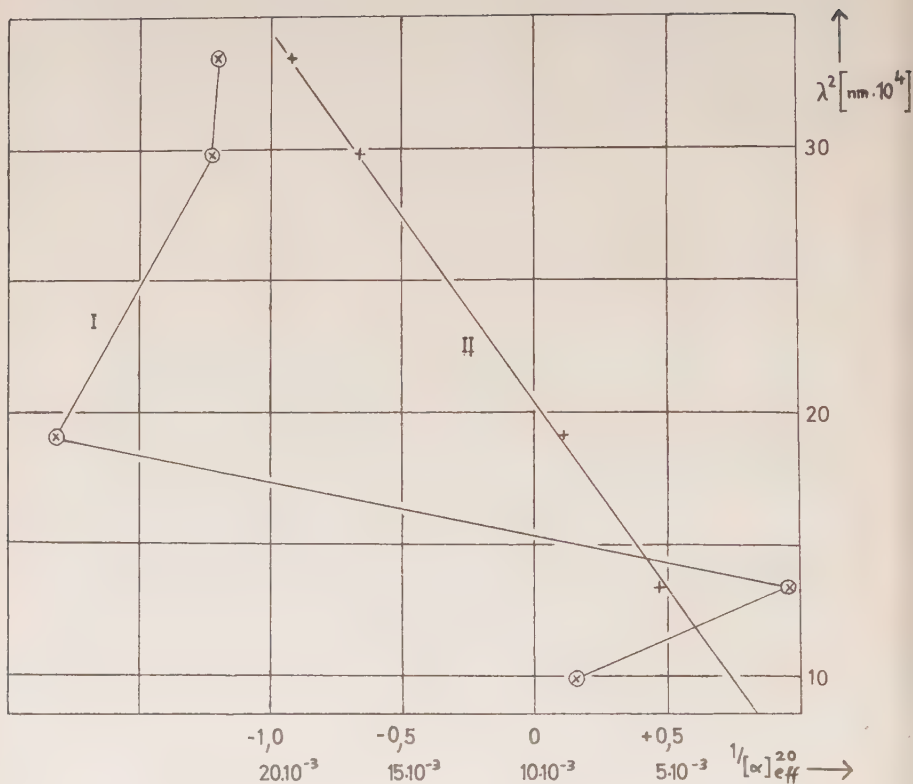


Abb.10 Ermittlung der Drude'schen Konstanten für :

- I = N-Cbo-gly-L-tyr-gly-äthylester in DMF + DCE (1 : 1)
 II = 1,10-Bis-(N-phthalyl-L-phe-oxy)-cyclooctadecan
 in Pyridin

Dimensionen wie in Tabelle 7.

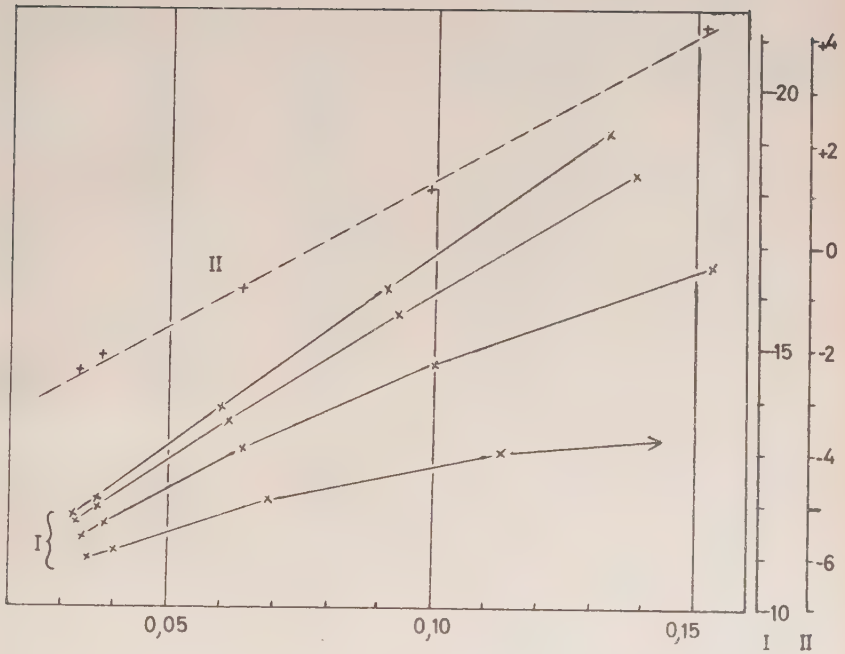


Abb.11 Ermittlung der Moffitt'schen Konstanten für :

I = N-Cbo-gly-L-tyr-gly-äthylester in DCE für verschiedene Werte von λ_0 .

II = N-Cbo-gly-L-tyr-gly-äthylester in DMF + DCE (1:1)
(entspricht Kurve I von Abb.10)

Abszisse : $\frac{10^6}{\lambda^2 - \lambda_0^2} [\text{nm}^{-2}]$

Ordinate : $[R]_{\text{eff}}^{20} \cdot \frac{\lambda^2 - \lambda_0^2}{10^6}$

$[\text{Grad} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{nm}^2 \cdot \text{Decimol}^{-1}]$

Verbindung	Lsgm.	a_0	b_0	λ_0
N-Cbo-gly-L-tyr- äthylester	DMF	+126	+433	212
	DMF+DCE 1:1	+449	+491	212
	DCE	+690	+520	212
	DSO	+218	+415	212
	2-CA	+496	+490	212
N-Cbo-gly-L-tyr- -gly-äthylester	DMF	-157	+611	180
	DMF+DCE 3:1	-180	+498	180
	DMF+DCE 3:2	-180	+480	180
	DMF+DCE 1:1	-133	+525	180
	DMF+DCE 1:3	+265	+1380	150
	DCE	+430	+1450	150
	DSO	+273	+1340	180
	DSO+DCE 1:1	-111	+2930	150
	2-CA	- 68	+302	190
N-Trityl-gly-L- -tyr-gly- äthylester	DMF	+213	+1730	180
	DSO	+466	+1990	180
	2-CA	+1010	+2880	180
N-Trityl-(gly-L- -tyr-gly) ₂ - äthylester	DMF	-136	+ 432	200
	DSO	+198	+1220	180
	2-CA	+695	+1200	180
Cyclo-(gly-L-tyr- -gly) ₂	DMF	-1370	-1230	180
	DMF	-1520	-1910	170
	DMF+DCE 1:1	- 960	-1270	180
	DMF+DCE 2:3	- 860	- 725	180
	DMF+DCE 1:3	- 388	- 536	180
	DSO	- 584	- 431	180
	DSO+2,7%HCl wss.ln HCl	- 710 - 539	-1215 -546	180 180
Cyclo-(gly-L-phe- -gly) ₂	DMF	-1140	- 590	180
	DMF+DCE 1:1	- 885	- 386	180
	DMF+DCE 2:3	- 600	- 530	180
	DSO	- 516	- 390	180
	2-CA	- 870	- 940	170

Tab. 14 Drude'sche und Moffitt'sche Konstanten

Abkürzungen s.S. 41, λ_c u. λ_0 in nm, a_0 u. b_0 in
Grad.cm².Decimol⁻¹.

Verbindung	Lsgm.	λ_c	a_o	b_o	λ_o
N-Cbo-gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-äthylester	DMF DCE	278	- 62 + 958	+ 440 +2520	212 180
N-Cbo-gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-gly-O-C ₂ H ₅	DMF DCE	303	- 244 + 348	+ 170 +1480	230 180
Cyclo-[gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-gly] ₂	DMF DSO DCE	255 251 ca.270	-1550 - 614 - 155	-2220 - 285 - 333	180 180 180
N-Cbo-gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-äthylester	DSO	310	+ 258	+1260	180
N-Cbo-gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-gly-O-C ₂ H ₅	DSO DCE	292	+ 105 + 260	+ 83,5 +1090	212 170
Cyclo-[gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-gly] ₂	DSO DCE " " " "	250 224 " " " "	-1040 - 254 - 202 - 165 - 147 - 125	-2650 - 274 - 121 - 33 - 12 + 12	150 160 180 200 212 230
N-Cbo-gly-O-(N'-phthalyl-L-phe)-L-tyr-äthylester	DMF DCE	228 230			
Cyclo-[gly-O-(N'-phthalyl-L-phe)-L-tyr-gly] ₂	DMF DSO DCE	236 236 243			
1,10-Bis-(N-phthalyl-L-phe-oxy)-cyclooctadecan v. F.160,5-161°C	Pyridin DCE	245 245			
Isomeres vom F. 91-93°C	Pyridin DSO DCE	245 236 245			

Tab. 14

Drude'sche und Moffitt'sche Konstanten

λ_c u. λ_o in nm, a_o u. b_o in Grad.cm².Decimol⁻¹

1. die Verbindungen gehorchen nicht der Drude'schen Gleichung, obwohl zumindestens die Di- und Tripeptide nicht als Helices vorliegen können (siehe auch 52f).
2. die Moffitt'sche Konstante nimmt Werte von - 2600 bis + 3000 Grad.cm².Decimol⁻¹ an. Ihre Größe spricht für einen wesentlichen Einfluß der aromatischen Seitenkette auf die Drehung (siehe auch 52b, S.258).

Einige gemeinsame Züge sind jedoch erkennbar :

1. die offenkettigen Verbindungen zeigen, solange sie L-Tyrosin als asymmetrischen Bestandteil enthalten, einen positiven Wert für b_0 , wobei dieser Wert für die dichloressigsäuren Lösungen stets größer als für die Lösungen in DMF, DSO oder 2-Chloräthanol *) ist.
2. die cyclischen Verbindungen weisen sämtlich negative b_0 - Werte auf, wobei die Absolutwerte von b_0 in DCE stets kleiner als in den anderen Lösungsmitteln sind.
3. für keine der untersuchten Substanzgruppen besteht ein Zusammenhang zwischen b_0 und dem Brechungsindex, der Dielektrizitätskonstanten oder dem Dipolmoment der Lösungsmittel.

7.5 Abhängigkeit der Drehung des Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ und Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂ von der Zusammensetzung des binären Gemisches Dimethylformamid-Dichloressigsäure

Bei Polypeptiden wurde durch systematische Aenderung der Zusammensetzung des aus einem die α -Helix begünstigenden und einem die zufallsgeknäuelte Form begünstigenden Lösungsmittel bestehenden binären Gemisches eine Art "Titrationskurve" erhalten :

die effektive molare Drehung bzw. b_0 ändern sich zunächst kaum, dann folgt eine Zone rascher Aenderung, der sich wieder ein Gebiet mit nur allmählicher Aenderung der Werte anschließt (86).

*) P.Doty, R.E.Weber und Ch.Tanford fanden in ihren Untersuchungen über die verschiedenen Strukturformen der Ribonuklease (74; 2, S.271f.; 1c, S.494), daß 2-Chloräthanol ein besonders geeignetes Lösungsmittel zur Erhöhung des Helixgehaltes dieses Peptids ist.

Analog zu diesen Untersuchungen wurde die effektive spezifische Drehung des N-Cbo-gly-L-tyr-äthylesters, des N-Cbo-gly-L-tyr-gly-äthylesters sowie des L-tyr- und des L-phe-Cyclopeptides in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Gemisches aus Dichloressigsäure und Dimethylformamid aufgenommen (siehe Abbildung 12 auf Seite 60).

Die Kurven zeigen für das Dipeptid einen fast geradlinigen Verlauf, im Falle des Tripeptides und der beiden Cyclopeptide tritt offenbar vom Verhältnis DMF : DCE = 1 : 1 ab eine Uebergangszone, beim Tripeptid außerdem noch ein Minimum bei 30 - 40 Vol. % DCE auf.

7.6 Temperaturabhängigkeit der effektiven spezifischen Drehung

Nimmt man an, daß in Lösungsmittelgemischen aus DMF und DCE nur ein Gleichgewicht zwischen einer in reinem DMF und einer in reiner DCE existierenden Form vorliegt und sich deren einzelne spezifische Drehungen beim Uebergang vom reinen Lösungsmittel zum Gemisch nicht ändern, so lassen sich die Anteile der beiden Formen am Gemisch nach

$$\% - \text{Satz "DMF-Struktur"} = \frac{[\alpha]_{\text{eff}}^{\text{DMF}} - [\alpha]_{\text{DCE}}^{\text{eff}}}{[\alpha]_{\text{DMF}}^{\text{eff}} - [\alpha]_{\text{DCE}}^{\text{eff}}} \cdot 100$$

und $\% - \text{Satz "DCE-Struktur"} = 100 - \% \text{ "DMF-Struktur"}$ berechnen.

Eine Möglichkeit zur Charakterisierung dieser beiden Strukturen bestünde dann in der Bestimmung ihrer Energie- und Entropiedifferenzen. Es sollten sich aus ihnen eventuell Hinweise auf die Art der bestehenden Unterschiede ergeben.

Hierzu wurde die Temperaturabhängigkeit der Drehung der weiter oben erwähnten unsubstituierten Di- und Tripeptide sowie der beiden unsubstituierten Cyclopeptide verfolgt. Die Aenderung des Brechungsindex mit der Temperatur wird dabei durch Verwendung der effektiven spezifischen Drehung eliminiert, für den noch zu berücksichtigenden Einfluß der Aenderung der Dichte (und damit der Konzentration) wurde der für vergleichbare Systeme berichtete Wert von 0,1 %

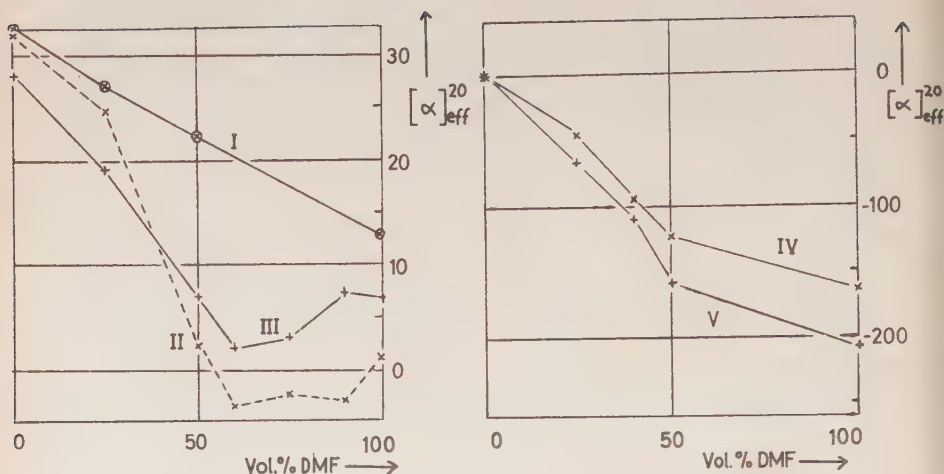


Abb.12 Effektive spezifische Drehung im Gemisch aus Dimethylformamid und Dichloressigsäure in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis

I	= N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester	$\lambda = 436 \text{ nm}$
II	= N-Cbo-gly-L-tyr-gly-äthylester	$\lambda = 313 \text{ nm}$
III	= wie II	$\lambda = 364 \text{ nm}$
IV	= Cyclo-(gly-L-phe-gly) ₂	$\lambda = 364 \text{ nm}$
V	= Cyclo-(gly-L-tyr-gly) ₂	$\lambda = 364 \text{ nm}$

$[\alpha]_{\text{eff}}^{20}$ in Grad.cm².Decimol⁻¹.

Für II ist der Ordinatenmaßstab zu halbieren.

pro °C (87) in Anrechnung gebracht.

Die für ein derartiges Gleichgewicht zwischen einer "DMF"- und einer "DCE-Form" nach den üblichen thermodynamischen Beziehungen

$$\frac{d(\ln K)}{dT} = -\frac{\Delta H}{R} \quad \text{und} \quad -R \ln K = \frac{\Delta H}{T} - \Delta S$$

unter Berücksichtigung der Dichtekorrektur berechneten Werte

für den Enthalpie- und Entropieunterschied ⁺) dieser beiden Formen stellen jedoch offensichtlich keine realen Werte dar, vermutlich sind die vor der Anwendung der obigen Gleichungen gemachten Annahmen nicht erfüllt gewesen.

Eine analoge, graphische Auswertungsmethode läßt dies leicht erkennen: aus der Gleichung für die Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten

$$\ln K = \exp \Delta S/R \cdot \exp(-\Delta H/RT)$$

erhält man nach Einsetzen von $K = \frac{[\alpha]_1^{\text{eff}} - [\alpha]^{\text{eff}}}{[\alpha]^{\text{eff}} - [\alpha]_2^{\text{eff}}}$
und Umformung

$$[\alpha]^{\text{eff}} = ([\alpha]_1^{\text{eff}} - [\alpha]_2^{\text{eff}}) \left[1 + \exp\left(\frac{\Delta S}{R} - \frac{\Delta H}{RT}\right) \right]^{-1} + [\alpha]_1^{\text{eff}}$$

(vgl. dazu 88). Durch Auftragen von $[\alpha]^{\text{eff}}$ gegen $\left[1 + \exp(-\Delta H/RT) \right]^{-1}$ erhält man nur Geraden, wenn $\Delta S = \text{null}$ ist. Der richtige Wert für ΔH muß dann durch Ausprobieren ermittelt werden. Voraussetzungen für dieses Verfahren ist die Temperaturunabhängigkeit von ΔH und $[\alpha]_{1;2}^{\text{eff}}$. Im Gegensatz zur vorherigen Berechnung werden Werte, die in reinem DMF oder reiner DCE erhalten wurden, hier in keiner Weise zur Rechnung herangezogen: $[\alpha]_i^{\text{eff}}$ soll die effektive spezifische Drehung einer Form i sein, die in der Praxis z.B. überhaupt nicht rein in Lösung erhältlich zu sein braucht.

Die Anwendung dieser Auswertungsmethode zeigt jedoch, daß auch hier die gemachten Voraussetzungen nicht zutreffen: im Gegensatz zu Kohlenstoff-6-Ring-Verbindungen, deren Konformeren so erfolgreich untersucht werden konnten (88), besitzen die hier zu betrachtenden beiden Strukturen offensichtlich so viele, für beide Molekülarten verschiedene Möglichkeiten zur Veränderung ihrer Struktur, daß ihre Ueberführung ineinander bei jeder Temperatur eine andere Umwandlungsenthalpie erfordert und auch nicht mehr isentropisch verläuft.

Im Einfluß auf das erhaltene Ergebnis gleichartig ist das Vorliegen einer Reihe von verschiedenen Solvaten Peptid-(Dichloressigsäure)_x.

+)	Lsgm.	ΔH		ΔS^{20}	
		kcal/Mol		cal/Mol.°	
Cyclo-(gly-L-tyr-gly) ₂	DMF+DCE 1:1	- 1,2		+ 4,3	
Cyclo-(gly-L-phe-gly) ₂	DMF+DCE 1:1	+ 0,6		- 4,7	
N-Cbo-gly-L-tyr-O-C ₂ H ₅	DMF+DCE 1:1	- 1,6		- 5,6	
N-Cbo-gly-L-tyr-gly-O-C ₂ H ₅	DMF+DCE 1:3	+ 1,3		- 1,7	

8. Präparative Vorschriften

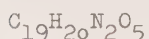
Neben den im "Chemischen Zentralblatt" üblichen Abkürzungen werden in den folgenden Vorschriften die Abkürzungen DMF = Dimethylformamid, DCE = Dichloressigsäure und THF = Tetrahydrofuran verwandt. Zu den angegebenen Schmelzpunkten, spezifischen Drehungen und Brechungsindices vgl. Seite 93. UV- und IR- Daten sowie spezifische Drehungen der Makrocyclen und ihrer offenkettigen Vergleichsverbindungen sind auf den Seiten 19-28 und 42-50 aufgeführt.

8.1 L-Phenylalanin enthaltende Peptide

Ihre Herstellung erfolgte durchweg nach den Angaben von R.Shingte (8).

N-Cbo-gly-L-phe-OH +)

Ausbeute : 72 % d.Th. vom F.127-128 ° C



Mol.-Gew.: 356,39

N-Cbo-gly-L-phe-gly-äthylester

Ausbeute : 85 % d.Th. vom F.116-118 ° C

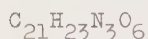


Mol.-Gew. : 441,49

N-Cbo-gly-L-phe-gly-OH

Ausbeute : 66 % d.Th. vom F.161-162 ° C,

$[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$ (c=1,2; A.)



Mol.-Gew. : 413,44

N-Cbo-gly-L-phe-gly-O-C₆H₄-(p)NO₂

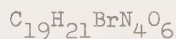
Ausbeute : 70 % d.Th. vom F.161-164 ° C



Mol.-Gew. : 534,54

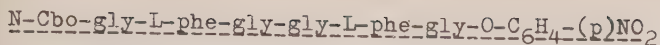
H-gly-L-phe-gly-O-C₆H₄-(p)NO₂·HBr

Ausbeute : 78 % d.Th. vom F.198 ° C



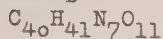
Mol.-Gew. : 481,33

+) vgl. Anmerkung auf Seite 7



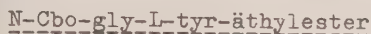
Ausbeute : 50 % d.Th. vom F.183°C

$[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$ (c = 1; DMF)



Mol.-Gew.: 795,82

3.2 L-Tyrosin-Peptide mit freier phenolischer OH-Gruppe



Die Anhydridkupplung nach R.A.Boissonnas (42) wurde in verschiedenen Medien durchgeführt :

1. 15,3 ml = 0,16 Mol Chlorameisensäureäthylester, gelöst in 30 ml abs. Essigester, wurden unter Kühlung mit Eis-NaCl-Mischung in eine Lsg. von 31,35 g = 0,15 Mol N-Cbo-gly-OH u. 20,75 ml abs. Triäthylamin in 0,5 l abs. Essigester eingetropft. Nach 1/4std. Rühren wurde eine auf +3° abgekühlte Lösung von 31,4 g = 0,15 Mol L-Tyr-O-C₂H₅ in 350 ml abs. Essigester zugesetzt, 1 Std. bei 0° u. 20 Std. bei Raum-Temp. gerührt u. wie üblich aufgearbeitet +). Die Umkristallisation erfolgte aus Essigsäureäthylester.

Ausbeute : 30 g = 50 % d.Th. vom F. 126-127°C

2. Die vorst. angegebenen Mengen wurden analog in je 250 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst, umgesetzt u. aufgearbeitet.

Ausbeute : 29 g = 48 % d.Th. vom F.126-128°C

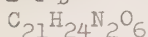
3. Die vorst. angegebenen Mengen wurden nach W.Lautsch u. D.Günther (9) in 400 bzw. 200 ml frisch dest., abs. THF umgesetzt.

Ausbeute : 41 g = 68 % d.Th. vom F.127-128°C

Dünnschichtchromatogramm auf Fluka Kieselgel D5 :

R_f = 0,73 (CH₂Cl₂ + A. 3 : 2)

$[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ (c = 2; A.)



Mol.-Gew.: 400,44

+) Anmerkung : unter "üblicher Aufarbeitung" wird hier u. im folgenden Extraktion der anfallenden Lsg. mit 5 %iger wss. Zitronensäure-Lsg., gesätt. NaHCO₃-Lsg. u. gesätt. NaCl-Lsg., Trocknen über Na₂SO₄ u. Einengen im Vakuum verstanden.

N-Cbo-gly-L-tyr-OH nach (9)

Ausbeute: 60% d.Th. vom F. 106-107°C

$[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$ (c = 2,7; CH₃OH)

C₁₉H₂₀N₂O₆

Mol.-Gew.: 372,39

N-Cbo-gly-L-tyr-N₂H₅ (vgl.auch 14;15)

27g = 67,5 mMol N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester in 150 ml sd. abs.A. wurden mit 9,25 ml 100%ig. N₂H₄·H₂O versetzt, 3 Tage bei Raum-Temp. aufbewahrt, abfiltriert und gründlich mit A. gewaschen.Ausbeute : 23 g = 88% d.Th. vom F. 203,5 - 204°C

C₁₉H₂₂N₄O₅

Mol.-Gew.: 386,42

N-Cbo-gly-L-tyr-gly-äthylester

1. In leichter Abänderung der Vorschrift von Th.Posternack u.S.Grafl (15) wurden 30 g = 77,6 mMol N-Cbo-gly-L-tyr-N₂H₅ in 20 ml W., 30 ml Eisessig u. 15 ml konz.HCl gelöst, im Schütteltrichter auf 0°C gekühlte 2n HCl u. gleich anschließend 5,4 g = 78,1 mMol NaNO₂ in wenig W. im Schuß hinzugefügt, schnell umgeschüttelt u.mit eiskaltem Essigester extrahiert. Der Ester wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet u. mit einer Lsg. von 13 g = 126 mMol nach 91 aus Glycinäthylester·HCl hergestelltem, frisch dest.Glycinäthylester in 50 ml Essigester versetzt. Nach 6 std.Stehen bei 0°C u. 20 std. Stehen bei Raumtemperatur wurde wie üblich aufgearbeitet, wobei die Essigesterlsg. vor dem Einengen über eine Säule aus neutr. Al₂O₃ (Aktivität 1,10 cm x 12mm ø) filtriert u.aus Essigester / PAe. umkrist.wurde.

Ausbeute: 25g = 70,3 % d.Th. vom F. 112-113°C

2. 4,3 g = 11,55 mMol N-Cbo-gly-tyr-OH u. 2,4 g = 11,65 mMol NN'-Dicyclohexylcarbodiimid in 60 ml CH₂Cl₂ und 30 ml THF wurden bei 0°C mit 2 g = 19,4 mMol frisch dest. Glycin-äthylester (nach 91) versetzt. Nach 24 std. Aufbewahren bei Raum-temp. wurden 2 ml Eisessig zugesetzt, filtriert, im Vakuum eingengt, in Essigester aufgenommen, wie vorst. aufgearbeitet u. umkristallisiert.

Ausbeute : 4,5 g = 85 % d.Th. F. 112-114 °C

Bei weiterem Umkristallisieren steigt der F. auf 115-116°C (vgl. dagegen 15 : F. 169°C)

Die nach diesen beiden Verfahren hergestellten Prodd. sind laut Misch-F. u. Dünnschichtchromatogrammen identisch: auf Fluka Kieselgel D5 wurden folgende R_f -Werte erhalten:

a) Essigester	$R_f = 0,35$
b) n-Butanol	$R_f = 0,7$
c) Essigester + Eisessig + n-Butanol (4 : 1 : 3)	$R_f = 0,82$
d) Eisessig + Essigester (1 : 6)	$R_f = 0,7$
e) CH_2Cl_2 + Aethanol (9 : 1)	$R_f = 0,65$

Bei der Totalhydrolyse (6n HCl, 6 Std. bei 100°C) entsteht Glycin und etwas Tyrosin (vgl. hierzu 17;107).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$

Mol.-Gew. = 457,49

$[\alpha]_D^{20} = -7,0^\circ$ (c = 2;A.)

Berechnet : C 60,39 % H 5,95% N 9,18 %

Gefunden : 60,4 6,4 9,2

Gly-L-tyr-gly-äthylester.HBr

Nach der Methode von D.Ben Ishai et al. (18) wurden 12,0 g = 26,2 mMol N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester, gelöst in 40 ml abs.Eisessig mit 30 ml ca. 3-4n HBr in Eisessig bei Raumtemperatur versetzt u. 3 Std. aufbewahrt. Nach Einengen im Vakuum ($T < 40^\circ\text{C}$) wurde mit Aether digeriert. Eine Umkristallisation des erhaltenen hygroskop. Pulvers gelang nicht.

Ausbeute : 10 g = 94% d.Th. F. unter Sintern u. Aufschäumen ca. 120- 125°C.

Die Prodd., die aus dem nach der Azidmethode sowie dem mittels N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid hergestellten N-Cbo-tripeptidester erhalten wurden, verhielten sich chromatograph. gleich $R_f = 0,59$ (n-Butanol + W.+Eisessig, 4:1:1).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_5$

Mol.Gew.: 404,28

Berechnet : N 10,39% Br 19,76%

Gefunden: 9,9 19,6

N-Trityl-gly-L-tyr-äthylester

Die Darstellung erfolgte durch Anhydridkupplung nach
R.A.Boissonnas (42) :

1. nach H.Rauhut (10)

Ausbeute : 69 % d.Th. vom F. 152 - 154 ° C

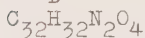
2. 31,37 g = ca. 0,1 Mol N-Trityl-gly-OH in 0,2 l abs. CH_2Cl_2
u. 15,2 ml = ca. 0,11 Mol abs. Triäthylamin wurden mit
10,5 ml = 0,11 Mol Chlorameisensäureäthylester in 30 ml abs.
 CH_2Cl_2 u. 24 g = 0,115 Mol L-Tyr-äthylester in 0,2 l abs.
 CH_2Cl_2 wie beim N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester beschrieben um-
gesetzt.

Ausbeute : 38 g = 75 % d.Th. vom F. 156 - 157 ° C

3. Die vorst. angegebenen Mengen wurden analog in 0,9 l und
0,5 l abs. Essigester umgesetzt.

Ausbeute : 41 g = 81 % d.Th. vom F. 154 - 156 ° C, nach Um-
kristallisation aus A. 36 g = 71 % d.Th. vom F. 157 - 158 ° C

$[\alpha]_D^{22} = + 25^\circ$ (c = 2: THF)



Mol.-Gew.: 508,62

N-Trityl-gly-L-tyr-gly-äthylester

Es wurde im wesentlichen nach der von H.Rauhut (10) gegebenen
Vorschrift gearbeitet :

1. N-Trityl-gly-L-tyr-OH

Ausbeute an Rohprodukt : 92 % d.Th.

2. N-Trityl-gly-L-tyr-cyanmethylester

Die Umsetzung von 19,22 g = 40 mMol N-Trityl-gly-L-tyr-OH
mit 12,66 ml = 0,2 Mol Chloracetonitril u. 27,6 ml = 0,2 Mol
abs. Triäthylamin wurde im Gegensatz zu 10 in Ggw. von
5 ml abs. DMF vorgenommen u. die Rk.-Mischung nach 20 std.
Stehen bei Raum-Temp. noch 1/2 Std. auf 45° erwärmt. Auf-
arbeitung wie in 10.

Ausbeute an Roh-Prod. : 19,3 g = 86 % d.Th. (bezogen auf den
eingesetzten N-Trityldipeptidester)

3. N-Trityl-gly-L-tyr-gly-äthylester

19,3 g = 37,2 mMol vorst. erhaltener, roher N-Trityldipep-
tidcyanmethylester wurden in 20 ml abs. THF mit 11,3 g =

80 mMol Glycinäthylester .HCl , 11,09 ml = 80 mMol abs. Triäthylamin u. 10 Tropfen Eisessig 48 Std. aufbewahrt, 1/2 Std. auf 45° erwärmt u. wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute : 17,5 g = 71% d.Th. vom F. 171-173°C (bezogen auf eingesetzten N-Trityl-dipeptid-äthylester), nach Umkristallisation aus A. 15 g = 61% d.Th. vom F. 176-178°C bzw. 13,8 g = 56% d.Th. vom F. 179-180°C

$C_{34}H_{55}N_3O_5$

Mol.-Gew.: 565,68

N-Trityl-gly-L-tyr-gly-gly-L-tyr-gly-äthylester

Neben der Darst. nach H.Rauhut (10) wurden die Tripeptid-Verbb. auch nach der Anhydrid-Methode von R.A.Boissonnas (42) u. der N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid-Methode von J.C.Sheehan u. I.P.Hess (13) gekuppelt :

geg. A 1. N-Trityl-gly-L-tyr-gly-OH nach (10)

Ausbeute an Roh-Prod.: 91% d.Th.

2. N-Trityl-gly-L-tyr-gly-cyanmethylester

analog dem oben beschriebenen N-Trityl-gly-L-tyr-cyanmethylester unter teilweiser Abänderung der Vorschrift nach (10).

Ausbeute an Roh-Prod.: 90% d.Th.

3. N-Trityl-(gly-L-tyr-gly)₂-äthylester

6g = 10,2 mMol vorst. erhaltener, roher N-Trityl-tripeptidcyanmethylester u. 6,06 g = 15 mMol Gly-L-tyr-gly-äthylester wurden in 2 ml abs. DMF u. tyr-gly-äthylester.HBr wurden in 2 ml abs. DMF u. 10 ml abs. THF mit 2,08 ml = 15 mMol abs. Triäthylamin u. 3 Tropfen Eisessig wie oben beim N-Trityl-tripeptidäthylester beschrieben zur Rk. gebracht. Die beim Aufnehmen in 500 ml Essigester erhaltene Lsg. muß schnell aufgearbeitet werden, da das Prod. mit der Zeit auskristallisiert.

geg. B analog zu Weg A unter Verw. von H-gly-L-tyr-gly-äthylester.HBr

Ausbeuten (bezogen auf eingesetzten N-Trityltri-peptidäthylester) : ca. 6,9 g = 66 % d.Th. vom F. 191 - 193 ° C, nach Umkristallisation aus 70 % ig. A.

6,1 g = 58 % d.Th. vom F.197-198°C bzw. 4,3 g =
41 % d.Th. vom F. 199-201°C

Weg=C

1. siehe bei A

2. N-Trityl-(gly-L-tyr-gly)₂-äthylester

4,3 g = 8 mMol des vorst. erhaltenen, rohen
N-Trityltripeptid-OH wurden in 35 ml abs. THF
mit 1,11 ml = 8 mMol abs. Triäthylamin, 0,765 ml
= 8 mMol Chlorameisensäureäthylester in 5 ml THF
u. mit einer Lsg. von 4,5 g = 11,1 mMol Gly-L-tyr-
gly-äthylester . HBr u. 1,54 ml = 11,1 mMol abs.
Triäthylamin in 40 ml abs. DMF wie beim N-Trityl-
gly-L-tyr-äthylester beschrieben umgesetzt u.
wie üblich aufgearbeitet.

Ausbeute (bezogen auf N-Trityltripeptidäthyl-
ester) : 3,1 g = 42 % d.Th. vom F.195-197°C
nach Umkristallisation 2,9 g = 39% d.Th. vom
F. 199-201°C.

Weg=D

1. siehe bei A

2. N-Trityl-(gly-L-tyr-gly)₂-äthylester

20,5 g = 38,1 mMol des vorst. erhaltenen rohen
N-Trityltripeptid-OH wurden in 120 ml abs. A .
unter Eiskühlung mit 8 g = 38,8 mMol N,N'-Dicyclo-
hexylcarbodiimid in 20 ml abs.A. u. einer 1/4 Std.
aufbewahrten Lsg. von 21,6 g = 53,5 mMol H-gly-L-
tyr-gly-äthylester·HBr u. 7,4 ml = 53,5 mMol abs.
Triäthylamin in 0,3 l abs. A. versetzt.Nach 1 std.
Stehen bei 0° u. 20 std. Stehen bei Raum-Temp.
wurde 0,1 ml Eisessig hinzugefügt, im Vakuum ein-
geengt, in Essigester aufgenommen, filtriert u.
wie üblich aufgearbeitet.

Ausbeute (bezogen auf N-Trityltripeptidäthyl-
ester) : 23,7 g = 67% d.Th. vom F.198-200,5°C,
nach Umkristallisation 20,9 g = 59% d.Th. vom
F.200-201°C

C₄₇H₅₀N₆O₉

Mol.-Gew.: 842,96

N-Trityl-gly-L-tyr-gly-gly-L-tyr-gly-OH nach H.Rauhut (10)

Ausbeute an Roh-Prod. : 88% d.Th.

N-Trityl-gly-L-tyr-gly-gly-L-tyr-gly-cyanmethylester

Das aus 2,11 g = 2,5 mMol N-Tritylhexapeptidester erhaltene, rohe N-Tritylhexapeptid-OH (= vorst. Verb.) wurde mit 3,6 ml = 26 mMol abs. Triäthylamin u. 1,63 ml = 26 mMol Chloracetonitril in 3 ml abs. DMF wie beim N-Trityltripectidcyanmethylester beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute an Roh-Prod. 1,8 g = 84% d.Th. (bezogen auf eingesetzten N-Tritylhexapeptidäthylester)

N-Formyl-L-tyr-äthylester (106)

In Anlehnung an die für freie Aminosäuren von J.C. Sheehan u. D.D.H. Yang (92) gegebene Vorschrift wurden 41g = 0,2 Mol L-Tyr-äthylester in 0,5 l ca. 98%ig. Ameisensäure bei 5-10° (Eiskühlung) mit 140 ml Acetanhydrid tropfenweise versetzt. Anschließend wurde eine Std. bei 5° u. 1 Std. bei Raum-Temp. gerührt, mit 160 ml Eiswasser versetzt u. die Lsg. im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 0,4 l Essigester aufgenommen, die Lsg. mit NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet u. das Lsgm. im Vakuum abdestilliert. Die Umkristallisation erfolgte durch Aufnehmen in wenig Essigester, Versetzen mit der gleichen Menge Ae. u. Fällen mit Petroläther.

Ausbeute : 30 g = 63% d.Th. vom F. 108-108,5°C

Misch-F. mit L-Tyr-äthylester : ab 77-80°C

$$[\alpha]_D^{20} = + 37,3^\circ \quad (c = 2; A.)$$

C₁₂H₁₅NO₄

Mol.-Gew. 237,27

3,5-Dinitrotyrosinhydrochlorid nach J.R. Chalmers et al. (93)

Ausbeute : 79% d.Th. vom F. (Zers.) 230°C

C₉H₁₀ClN₃O₇

Mol.-Gew. 307,66

3,5-Dinitrotyrosinäthylesterhydrochlorid

100 g = 0,325 Mol vorst. Hydrochlorids wurden in 0,7 l A. unter Eiskühlung mit HCl gesättigt. Die Mischung wurde

10 Std, gekocht, mit 0,7 l A. verdünnt, erneut 5 Std. gekocht, im Vakuum eingengt u. der Rückstand mit Ae. digeriert.

Ausbeute : 107 g = 98% d.Th. vom F. 180-180,5°C

Nach Umkristallisation aus A./Ae. F. 181-181,5°C
(unter Rotfärbung)

$C_{11}H_4ClN_2O_7$

Mol.-Gew.: 335,71

$[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$ (c = 2; Eisessig)

Berechnet : C 39,36 % H 4,21 % Cl 10,56%

Gefunden : 39,3 4,6 10,6

83. Anthracen-Verbindungen

Anthracen-9-aldehyd (9-Formylantracen)

1. Ueber N-Methylformanilid (nach 94, F. 13°, Ausbeute: 92% d.Th.) aus Anthracen nach der Vorschrift von K.Alder u. K.Heimbach (94)

Ausbeute: 81% d.Th. vom F. 105°C

2. in einer Vilsmeier-Reaktion (22f)

wurden 10 g = 56,1 mMol Anthracen in 10 ml abs. Dichlorbenzol mit 7,1 ml = 91,5 mMol DMF u. 10 ml = 91,5 mMol POCl₃ unter Eiskühlung versetzt, 1 Std. bei Raum-Temp. u. 1 Std. bei 70°C gerührt. Nach Zers. mit Eiswasser wurde mit Soda neutralisiert, die org. Lsgmm. im Vakuum abdestilliert, abfiltriert u. aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 10,6 g = 91% d.Th. vom F. 103-104°C

$C_{15}H_{10}O$

Mol.-Gew.: 206,24

- 9-Hydroxymethylantracen nach J.T.Hunter u. Mitarb. (95)

Ausbeute : 73% d.Th. F. 162-163°C

$C_{15}H_{12}O$

Mol.-Gew.: 208,26

- 9-Chlormethylantracen nach J.T.Hunter u. Mitarb. (95)

Umkristallisation aus Ligroin - Benzol (3 : 1)

Ausbeute : 83% d.Th. F. 142°C

$C_{15}H_9Cl$

Mol.-Gew.: 226,71

anthracenyl-(9)-methylacetaminomalonsäuredimethylester

Nach H. Hellmann u. F. Lingens (96) hergestellte 9,45 g = 50 mmol acetaminomalonsäuredimethylester wurden in 75 ml abs. CH₃OH gelöst, mit einer Lsg. von 1,15 g = 50 mmol Na in 75 ml abs. CH₃OH versetzt u. kurz aufgekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lsg.

1. mit 11,3 g = 49,8 mmol 9-Chlormethylantracen in 150 ml abs. Dioxan versetzt u. 15 Std. unter mechan. Rührung gekocht

2. im Vakuum eingeengt, zweimal jeweils 50 ml abs. Bzl. zugesetzt u. erneut abdestilliert, dann mit 11,3 g = ca. 50 mmol 9-Chlormethylantracen in 125 ml. abs. Bzl. versetzt u. 45 Std. unter mechan. Rührung gekocht.

Anschließend wurden beide Lsgg. heiß abfiltriert, das Filtrat wurde eingeengt, in 50 ml Bzl. aufgenommen u. mit 250 ml PAe. verdünnt. Der anfallende Nd. wurde aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeuten : Lsg. 1: 2 g = 26 % d.Th. vom F. 201 - 203°C

Lsg. 2: 1,5 g = 20 % d.Th. vom F. 192 - 194°C

C₂₂H₂₁NO₅

Mol.-Gew.: 379,42

Berechnet : C 69,65 % H 5,58 % N 3,69 %

Gefunden : 69,4 5,6 3,6

69,5 5,4 3,6

Beim Einengen der Mutterlauge der PAe.-Fällung von Lsg. 1, Lösen des Rückstandes in Bzl. u. Filtration der Lsg. über Al₂O₃ (neutral, Aktivität 1) wurden 6 g einer gelben, aus CH₃OH-W. in Nadeln kristallisierenden Substanz gewonnen, die auf Grund ihres IR-Absorptionsspektrums sowie durch Misch-F. mit der aus 9-Chlormethylantracen bei Einw. von NaOCH₃ in CH₃OH erhaltenen Verbindung als

9-Methoxymethylantracen angesehen wird.

Ausbeute : 6 g = 54 % d.Th. (bezogen auf 9-Chlormethylantracen) vom F. 89,5 - 90,5°C

C₁₆H₁₄O

Mol.-Gew.: 222,29

Berechnet :	C	86,47 %	H	6,35 %	OCH ₃	13,96%
Gefunden :		85,6		6,3		13,9

DL-β-(Anthracenyl-9)-α-alaninhydrochlorid

1 g Anthracen-9-methylacetaminomalonensäuredimethylester wurde mit 10 ml konz.HCl u. 10ml Eisessig 6 Std. zum Sieden erhitzt. Die Lsg. wurde dann eingeeengt, nach zweimaligem Zusatz von W. im Vakuum eingeeengt u. der Rückstand aus Methanol-Ae. umgefällt.

Ausbeute : 358 mg = 45 % d.Th.

Grünlichgelbe Nadeln, die sich ab 230°C zersetzen.

Auf dem Papierchromatogramm ist die Verb. außer durch die Ninhydrinfärbung durch eine intensiv blaue Fluoreszenz im UV-Licht zu erkennen:

R_f = 0,54 (n-Butanol + W. + Eisessig 4:1:1)

C₁₇H₁₆ClNO₂ Mol.-Gew.: 301,78

Berechnet : N 4,64 % Cl 11,75 %

Gefunden : 4,6 11,6 u. 11,7

2-Phenyl-4-(anthracenyl-9-methyliden)-oxazolone-5

In Anlehnung an die Angaben in (22d, S.447f.; 43) wurden 103 g = 0,5 Mol Anthracen-9-aldehyd mit 89,6 g = 0,5 Mol Hippursäure, 41 g = 0,5 Mol frisch geschmolzenem Natriumacetat u. 284 ml = 3 Mol Acetanhydrid 2 Std. auf 50° u. 1 Std. auf 90° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Rk.-Masse in Eiswasser eingerührt, abfiltriert u. mit W. u. Methanol gut gewaschen. Umkristallisation aus Eisessig.

Ausbeute : 136,1 g = 78% d.Th. an orangefarbenen Blättchen vom F. 244-245°C

C₂₄H₁₅NO₂ Mol.-Gew.: 349,39

Berechnet : C 82,50 % H 4,33 % N 4,01 %

Gefunden : 82,3 4,5 4,1

DL-β-(DL-9.10-Dihydroanthracenyl-9)-α-alanin,

Diastereomereengemisch

In Uebertragung einer in (43) gegebenen Vorschrift wurden 35 g = 0,1 Mol des vorst. Azlaktens u. 20 g = 0,645 Mol roter Phosphor in 125 ml = 1,32 Mol Acetanhydrid suspendiert u. unter mechan. Rührung in 1 Std. 125 ml = 0,76 Mol 50%ig. HJ eingetropft. Nach 3 std. Erhitzen zu Sieden wurde abgekühlt, filtriert, der Nd. mit Eisessig gewaschen u. das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ae. digeriert, mit 100 ml W. versetzt u. die Fl. nach Einstellung des p_H -Wertes 5 mit konz. NH_4OH im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute an Roh-Prod.: 18 g = 67% d.Th. Nach Umkristallisation aus 70%ig. Essigsäure betrug der F. 224-228°C, bei Verw. von W. lag er bei 220-223°C. Die Ninhydrin-Rk. der weißen Substanz ist positiv. An der Luft tritt allmählich Zers. unter Braunfärbung u. Zerfließen ein.

$C_{17}H_{17}NO_2$

Mol.-Gew.: 267,33

Berechnet : C 76,39 % H 6,41 % N 5,24%

Gefunden : 75,9 6,5 5,1

N-Acetyl-Derivat

Analog zur Acetylierung von Phenylalanin (98) wurden 7 g = 26,2 mMol der vorst. Verb. in 15 ml W. unter Eiskühlung mit 9 ml = 95 mMol Acetanhydrid u. 7,6 g NaOH in 50 ml W. tropfenweise im Laufe einer halben Std. unter mechan. Rührung versetzt. Nach 2 std. Rühren bei 5 - 10° wurde mit konz HCl auf p_H 4-5 angesäuert u. der Nd. aus Chlf.-Ae. umkristallisiert. Ninhydrin-Rk.: negativ.

Ausbeute : 5,25 g vom F. 69-72°C

Beim Umkristallisieren aus wss. Essigsäure tritt, erkennbar an der positiven Ninhydrin-Rk., Entacetylierung ein.

$C_{19}H_{19}NO_2$

Mol.-Gew.: 309,37

Berechnet : N 4,53 %

Gefunden : 4,5

Versuche einer Mannich-Reaktion am Anthracenkern

(vgl. 22e, S.731ff. 99, S.303ff.)

1. 10 mMol Anthracen wurde mit jeweils 10 mMol Dimethylamin, Diäthylamin u. Piperidin u. 12 mMol wss. CH_2O -Lsg. 4 Std. gekocht.
2. 10 mMol Anthracen wurde mit 20 mMol Paraformaldehyd u. einigen Tropfen Eisessig mit jeweils 10 mMol Dimethylamin u. Piperidin 2 Std. auf 130° erhitzt, abgekühlt, mit konz.HCl auf p_{H} 3-4 gebracht u. 2.Std. gekocht.
3. die unter 2 aufgeführten Substanzmengen wurden in Toluol unter azeotroper Abdestillation evtl. entstehenden W. gekocht.
4. die unter 2. aufgeführten Substanzmengen wurden in einem Gemisch aus Isopropanol u. THF 4 Std. unter azeotroper Abdestillation evtl. entstehenden Rk.-Wassers gekocht.

Aufarbeitung der Ansätze : die erhaltene Rk.-Mischung wurde im Vakuum eingeengt u. der Rückstand mit w. u. konz.HCl bis zu einem p_{H} von 3-4 versetzt. Ein unlöslicher Anteil (=Anthracen) wurde abfiltriert, das Filtrat stark alkal. gemacht mit Bzl. extrahiert und das Bzl. im Vakuum abdestilliert. In keinem Falle enthielt die Bzl.-Lösung einen schwerer flüchtigen Rückstand.

Versuch der Monochlormethylierung von Anthracen (vgl.99)

17,8 g = 0,1 Mol Anthracen wurden in 250 ml Eisessig mit 3 g = 0,1 Mol Paraformaldehyd versetzt u. die Mischung unter Eis-NaCl-Kühlung mit HCl-Gas gesättigt. Anschließend wurde weitere 20 Std. bei 60° HCl eingeleitet. Der erhaltene gelbe Nd. (15g) ist leicht lösl. in Bzl., THF, Dioxan u. Chlf. u. schwer lösl. in Ligroin, Ae., Eisessig, A. u. Methanol.

Nach 7maligem Umfällen aus Bzl.-Methanol zeigte die Substanz ein Schmelzintervall von ca. $260-270^\circ\text{C}$; Halogen, sowie OH-Gruppen waren nicht nachweisbar (IR-Absorptionsspektrum in CH_2Cl_2 ; Reaktion mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid/ Pyridin).

Im Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel G von Merck sind im Lsgm.-System Bzl.-Cyclohexan (1:1 Vol.-Teile) zwei Flecken vom R_f 0,57 u. 0,14 von annähernd gleicher Größe sowie ein sehr viel schwächerer Fleck vom R_f 0,02 erkennbar. Eine Molekulargewichtsbestimmung nach 37 in Chloroform mit Azobenzol als Vergleichssubstanz ergab bei der Konzentration 150 g/l ein Molekulargewicht von 935 bis 1065. Diese Befunde, sowie das Ergebnis der Elementaranalyse (siehe unten) lassen auf den Zusammentritt von ca. 5 Anthracenringen (vermutlich in 9.10- Stellung) unter Einbau von CH_2 - und CH_2O -Gruppen schließen:

Summenformel	Mol.-Gew.	Berechnet	
		% C	% H
a. $C_{74}H_{50}O_4$	1003,21	88,60	5,02
b. $C_{74}H_{50}O_3$	987,21	90,07	5,11
c. $C_{74}H_{50}O_2$	971,21	91,51	5,19
d. Mischung aus gleichen Teilen b u. c	979,21	90,79	5,15
e. Gefunden	935-1065	90,5	5,3

8.4 weitere, nicht makrocyclische Verbindungen

O-(p-Toluolsulfonyl)-N-Formyl-L-tyr-äthylester

In Übertragung einer in 93 gegebenen Vorschrift wurden 7,1 g = 30 mMol N-Formyl-L-tyr-äthylester in 50 ml siedendem Aceton tropfenweise gleichzeitig mit 17,1 g = 90 mMol p-Toluolsulfochlorid in 50 ml Aceton u. 17,5 g = 165 mMol Na_2CO_3 in 150 ml W. unter mechan. Rührung versetzt. Nach 1 std. Kochen wurde das Aceton unter vermindertem Druck abdestilliert, der wss. Rückstand gründlich mit Essigester extrahiert, der Essigester im Vakuum abdestilliert u. der Rückstand mit Ae. digeriert.

Ausbeute an Roh-Prod.: 7 g = 60 % d.Th. Die Umkristallisation erfolgte durch Lösen in wenig Essigester, Zugabe der gleichen Menge Ae. und Füllen mit Petroläther.

F. 87°C

$[\alpha]_D^{20} = + 25^\circ$ (c=2; Methanol)

$C_4H_2NO_5S$

Mol.-Gew.: 391,45

Berechnet : C 58,30% H 5,41% N 3,58%

Gefunden : 58,3 5,4 3,5

Beim Erhitzen der Verbindung mit Pyridin, Lutidin, Picolin u. p-Methoxypyridin auf dem W.-Bad konnte beim Einengen im Vakuum u. Versetzen mit Ae. - PAe. stets die Hauptmenge unverändert zurückgewonnen werden. Desgleichen wurde beim 1/2 std. Kochen mit α -Aminopyridin in Bzl. kein in Ae. unlösl. Prod. erhalten.

N-Cbo-5-aminoisophthalsäure

54,3 g = 0,3 mmol 5-Aminoisophthalsäure u. 24 g = 0,6 Mol NaOH wurden in 0,5 l W. gelöst u. gleichzeitig unter mech. Rührung u. Eiskühlung 85 g = 0,314 Mol Carbobenzoylchlorid sowie 12 g = 0,3 Mol NaOH in 100 ml W. eingetropft. Nach 4 std. Rühren wurde ausgeäthert, die wss. Phase mit konz. HCl auf p_H 3 - 4 gebracht u. nach 12 std. Stehen abfiltriert. Der Nd. wurde erneut in 800 ml W. unter Zusatz von 24 g NaOH gelöst u. mit konz. HCl wieder ausgefällt; diese Operation wurde wiederholt.

Ausbeute : 62 g = 66% d.Th. vom F. 271 - 272°C

$C_{16}H_{13}NO_6$ Mol.-Gew.: 315,29

Berechnet : C 60,95% H 4,16% N 4,55%

Gefunden : C 60,1% 4,0 4,44

N-Cbo-5-aminoisophthalylchlorid

31,5 g = 0,1 Mol gut gemörserte N-Cbo-5-aminoisophthalsäure wurde in 250 ml abs. Ae. u. 250 ml abs. Bzl. mit 45 g = 0,216 Mol gemörsertem PCl_5 versetzt u. im Eisbad 1 Std. geschüttelt. Die filtrierte Lsg. wurde nach Zugabe von 500 ml abs. PAe. 12 Std. im Eisschrank aufbewahrt.

Ausbeute : 26,8 g = 76% d.Th. vom F. 129 - 130°C bzw. nach Umkristallisieren durch Einwerfen in die 5-fache Menge sd. Bzl. u. sofortiges Abkühlen der Lsg.:

21,3 g = 60% d.Th. vom F. 132 - 133°C

$C_{16}H_{11}Cl_2NO_4$ M.G.W. 352,19

Berechnet : Cl 20,14%

Gefunden : 20,5

Kondensation von N-Cbo-5-aminoisophthalylchlorid und
1,3-Diaminopropan

22 g = 62,5 mmol N-Cbo-5-aminoisophthalylchlorid, gelöst in 350 ml abs. CH_2Cl_2 wurden bei Raum-Temp. unter mechan. Rührung zu 42 ml = 0,5 Mol frisch über Na dest. 1,3-Diaminopropan in 1 l abs. CH_2Cl_2 zugetropft. Nach 1 std. Rühren bei Raum-Temp. u. 2 std. Kochen wurde im Vakuum zur Trockne eingeeengt, der Rückstand mit 60 ml konz. HCl verrieben u. unter W.-Zusatz zweimal im Vakuum zur Trockne abdestilliert. Nach Aufnehmen in 2 l W. wurde in eine Lösung von 20 g = 0,5 ml NaOH in 1 l W. unter gutem Rühren eingegossen. Der Nd. wurde bis zur völligen Entfernung von Na^+ -Ionen gewaschen.

Ausbeute an Rohprodukt : 26 g = 97 % d.TH.

Zur Analyse wurde in einer Mischung aus Aceton-W.-A. (1:1:8 Vol.-Teile) gelöst, über Ionenaustauscher III der Firma L. Merck filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand zeigte keinen scharfen F., sondern kontinuierliches Erweichen ab 110°C . Eine potentiometr. Titration von 140 mg in Aceton-A.-W. (18:5:5 Vol.-Teile) mit n/10 HCl (Glaselektrode) ergab einen Verbrauch von 1,72 ml, entsprechend einem Mol.-Gew. von 1625. Zusammen mit den Ergebnissen der Elementaranalyse (siehe unten) entspräche dies dem Vorliegen einer Mischung von Additions-Prod. aus jeweils mehreren Molekülen der Ausgangs-verbindungen. Eine chromatograph. Auftrennung gelang nicht.

Summenformel aus x Molekülen Säurechlorid und (x+1) Molekülen Diamin	x	Mol.-Gew.	Berechnet		
			% C	% H	% N
$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$	1	427,52	61,75	6,84	16,4
$\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_8$	2	780,90	63,1	6,20	14,35
$\text{C}_{79}\text{H}_{86}\text{N}_{14}\text{O}_{16}$	4	1487,67	63,8	5,83	13,2
$\text{C}_{98}\text{H}_{105}\text{N}_{17}\text{O}_{20}$	5	1841,04	63,9	5,74	12,9
Mischung aus 61 % x = 4 und 39 % x = 5		1625	63,8	5,8	13,1
Gefunden :		1625	62,6	6,1	14,0

L-3,6-Diaza-2-(p-hydroxyphenylmethyl)-heptanol-(1)-dihydrochlorid, (N-Methylaminoäthyl-L-tyrosinoldihydrochlorid)

(zur Methode vgl. 29)

1. 2 g = 5 mmol N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester, gelöst in 50 ml über Na u. LiAlH_4 dest. THF, wurden zu 2 g = 52,7 mmol 100%ig. LiAlH_4 in 50 ml sd. THF unter mechan. Rührung in N_2 -Atmosphäre eingetropft. Nach Zers. des LiAlH_4 -Ueberschusses mit 15 ml Isopropanol unter Eiskühlung wurden 10,7 ml = 0,2 Mol konz. H_2SO_4 , verdünnt mit 150 ml W., zugegeben. Die erhaltene Lsg. wurde ausgeäthert, die wss. Phase mit 0,4 Mol = 16 g NaOH in 150 ml W. unter Kühlung alk. gemacht u. im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit heißem DMF ausgezogen, das DMF im Vakuum abdestilliert, der erhaltene Rückstand mit Aceton extrahiert u. in die Lösung HCl eingeleitet. Ausbeute : 1,30g = 88 % d.Th. vom F. 199 - 201°C. Nach Umkristallisation aus Aethanol Nadeln vom F. 203 - 204°C.

2. 0,4 g = 1 mmol N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester wurden in 30 ml abs. Pyridin bei -5°C mit 340 mg = 9,2 mmol LiAlH_4 in einer Portion in N_2 -Atmosphäre u. unter mechan. Rührung versetzt. Die Mischung wurde noch 5 Std. bei Raum-Temp. u. 3 Std. bei 45 - 50°C gerührt, mit 3 ml Isopropanol versetzt u. im Vakuum eingeengt. Zum Rückstand wurden 2,14 ml = 40 mmol konz. H_2SO_4 , verdünnt mit 30 ml W. u. auf 0°C gekühlt, gegeben. Die Lösung wurde ausgeäthert (im Ae. waren 30 mg = 0,28 mmol Benzylalkohol = 28 % d.Th. enthalten) u. die wss. Phase nach Versetzen mit 3,2 g = 80 mmol NaOH in 30 ml Eiswasser wie unter 1. beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute : 190 mg = 51 % d.Th. F. 199 - 200°C.

3. Die Lsg. von 2 g = 5 mmol N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester in 3 ml, frisch über Zn-Staub destilliertem m-Kresol wurde in eine Suspension von 4 g = 105,5 mmol LiAlH_4 in 100 ml über Na u. LiAlH_4 destilliertem THF unter mechan. Rührung in N_2 -Atmosphäre eingetropft. Als Tropftrichter diente eine Injektionsspritze, das m-Kresol wurde durch

einen Warmluftstrom auf ca. 50°C erwärmt. Nach 7 std. Kochen wurde mit 10,7 ml = 0,2 Mol konz. H_2SO_4 in 100 ml W. unter Kühlung zersetzt, ausgeäthert, die wss. Phase mit 16 g = 0,4 Mol NaOH in 150 ml W. unter Kühlung alkal. gemacht u. wie unter 1. beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute : 1,2 g = 80 % d.Th. vom F. 198-200°C

Das Dünnschichtchromatogramm (entwickelt nach 101) zeigt einen einheitlichen Fleck vom R_f 0,65 (Fluka Kieselgel D5 ; A. - 15%ig. NH_4OH - gesätt. NaCl-Lsg. 16 : 4 : 1 Vol.-Teile)



Mol.-Gew. 297,24

Berechnet :	C	48,49%	H	7,46%	N	9,43%	Cl	23,6%
Gefunden		48,3		7,2		9,3		24,1

d-Camphersäuredicyanmethylester

Nach der Methode von R.Schwyzler u. Mitarb. (41) wurden 10 g = 0,05 Mol d-Camphersäure mit 12,65 ml = 0,2 Mol Chloracetonitril u. 27,64 ml = 0,2 Mol abs. Triamin unter Wiskühlung versetzt. Nach 12 std. Stehen wurde 1/2 Std. auf 50°C erwärmt, mit 200 ml Ester versetzt u. wie üblich aufgearbeitet.

Ausbeute : 10 g = 70 % d.Th. K_p 212 - 213°C
 $n_D^{25} = 1,4788$ Rotationsdispersion ($c = 0,362$ in Methanol) bei 25°C : + 36,4°(578nm);
 +41,5° (546 nm) + 71,6°(436 nm);
 +115,0° (354 nm) +151,0°(313 nm).

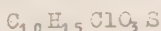


Mol.-Gew.: 278,31

Berechnet :	C	60,42 %	H	6,52 %	N	10,07 %
Gefunden		60,4		6,2		10,1

d-Campher-1-sulfochlorid nach S.Sciles u. Th.Hilditch (102)

Isolierung durch Einengen der Rk.-Mischung im Vakuum u. Umkristallisation des Roh.-Prod. (Ausbeute : 99% d.Th.) aus abs. BzI. unter Verw. von Aktivkohle. Ausbeute : 45% vom F. 67-68°C



Mol.-Gew.: 250,75

N-(d-Campher- β -sulfonyl)-imidazol

Die Darstellung erfolgte analog der beim N-(3,5,-Dinitrobenzoyl)-imidazol unter 1. beschriebenen (s. S.86) aus 7,52 g = 30 mmol d-Campher- β -sulfochlorid u. 4,09 g = 60 mmol Imidazol. Der nach Einengen der THF.-Lsg. erhaltene Rückstand wurde in 10 ml abs. Dioxan gelöst u. die Lsg. in einem Schuß unter Umschwenken in 200 ml abs. PAe. eingegossen. Der anfallende Niederschlag wurde ein zweites Mal auf diese Art umgefällt.

Ausbeute : 6,0 g = 71% d.Th. vom F. 82,5 - 83°C

Misch-F. der Nadeln mit Imidazol : ab 55 - 60 °C

$[\alpha]_D^{25} + 30,6^\circ$ (c = 0,4; Dioxan)

$C_{13}H_{18}N_2O_3S$

Mol.-Gew. : 282,37

Berechnet : 55,30 % C

6,43 % H

9,92 % N

Gefunden : 55,7

6,7

9,7

Folgende Versuche einer Umsetzung mit Hydroxylverbindungen wurden durchgeführt :

113 mg = 0,4 mmol N-(d-Campher- β -sulfonyl)-imidazol in 10 ml abs. THF wurden zu einer Lsg. von 0,9 mmol Hydroxyl-Verb. in 20 ml THF, die vorher mit 1 ml einer Lösung von 10 mg Na u. 1 g Imidazol in 20 ml THF versetzt worden war, hinzugegeben. Die Mischung wurde eine Std. bei 40°C aufbewahrt, mit 1 Tropfen Eisessig versetzt, eingeeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen u. wie üblich aufgearbeitet.

1. o - Kresol : 80 mg Rückstand, bei 1 tägigem Stehen vollkommen in W. löslich.

2.1 - Menthol : 64 mg Rückstand, beim Umkristallisieren aus verd. Methanol wurde Ausgangsverbindung (F. u. Misch-F. 80 - 82°C) zurückerhalten

3. CH_3OH : 82 mg Rückstand, nach Umkristallisieren F. u. Misch-F. wie unter 2. (z.Vgl.: d-Campher- β -sulfonsäuremethylester : F. 66 - 68°C)

d-Campfersäurediimidazolid

Die Darstellung erfolgte analog der beim N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-imidazol unter 2. beschriebenen (s.S. 86) aus 13,9 g = 204 mmol Imidazol, 3,7 ml = 51 mmol $SOCl_2$

u. 5 g = 25 mMol d-Camphersäure unter Eiskühlung.

Asbeute : 5 g = 67 % d.Th. vom F. 174 -177°C. Nach Umkristallisation aus abs. Dioxan steigt der F. auf 183,5 - 184,5°C.

$C_{16}H_{20}N_4O_2$

Mol.-Gew.: 300,37

Berechnet : C 63,98% H 6,71 % N 18,65 %

Gefunden : 64,1 6,8 18,8

Versuche zur Darstellung von d-Camphersäure-di-n-butylamid

Die weiter oben bereits benutzten Verfahren wurden angewandt :

6 g = 30 mMol d-Camphersäuredicyanmethylester wurden mit 8,16 ml = 80 mMol n-Butylamin u. 0,5 ml Eisessig in 20 ml THF 24 Std. aufbewahrt u. wie üblich aufgearbeitet. Das IR-Spektrum zeigt, daß im Rk.-Prod. zum großen Teil unveränderter Cyanmethylester vorhanden ist.

10 g = 50 mMol d-Camphersäure in 50 ml Methylenchlorid wurden mit 13,82 ml = 100 mMol abs. Triäthylamin, 9,56 ml = 100 mMol Chlorameisensäureäthylester u. 12,75 ml = 130 mMol n-Butylamin in 50 ml Methylenchlorid wie beim Cbo-gly-L-tyr-äthylester beschrieben umgesetzt. Bei der üblichen Aufarbeitung fiel keine in Aether unlösl. Substanz an.

150 mg = 0,5 mMol d-Camphersäurediimidazolid wurden in 10 ml THF mit 0,196 ml = 2 mMol n-Butylamin u. 1,5 ml einer Lösung von 40 mg Na u. 1 g Imidazol in 20 ml THF versetzt. Nach 2 std. Stehen wurde wie üblich aufgearbeitet, die erhaltene Essigester-Lsg. enthielt nur geringe Mengen einer öligen Substanz.

In Anwendung der Methode von (40) zur schonenden Darstellung von Säurechloriden wurden zu 2 g = 10 mMol d-Camphersäure in 10 ml DMF 1,45 ml = 20 mMol $SOCl_2$ unter Eiskühlung hinzugegeben. Nach 5 minütigem Stehen und 10 minütigem Durchsugen von trockener Luft wurden 6 ml = 61,2 mMol n-Butylamin zugetropft. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden durch Umkristallisation aus Ester-Pae. Kristalle vom F. 223,5 - 224 °C erhalten, die sich

durch den Misch-F. von 223°C mit authentischem Material als d-Camphersäureanhydrid erwiesen.

p-Methylrot nach J.Th.Hewitt et al. (103)

Das aus 45,5 g = 0,3 Mol p-Aminobenzoesäure gewonnene Diazoniumsalz wurde mit 37 g = 0,305 Mol p-Dimethylanilin u. 17 g Na-Acetat in 320 ml Eisessig 24 Std. im Eisschrank aufbewahrt, mit 600 ml H. verdünnt u. die Lösung auf p_H 6 gebracht. Reinigung des Nd. durch Umkristallisation des Na-Salzes.

Ausbeute : 72 g = 89 % d.Th. vom Zers.-Punkt : 251°C

$C_{15}H_{15}N_3O_2$

Mol.-Gew.: 269,31

4-Dimethylaminoazobenzolcarbonsäurechlorid-(4')

27 g = 0,1 Mol der vorst., über P_2O_5 getrockneten u. gut gemörserten Säure wurden in 500 ml abs. Bzl. suspendiert, unter mechan. Rührung 8,05 ml = 0,1 Mol abs. Pyridin hinzugesetzt u. 0,726 ml $SOCl_2$ in 20 ml abs. Bzl. eingetropft. Nach 2 stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde eine halbe Std. gekocht, heiß abgesaugt, im Vakuum zur Trockne eingeengt u. zweimal aus abs. Bzl. umkristallisiert.

Ausbeute : 13 g = 45% d.Th. vom F. 193 - 194°C

Zur Analyse wurden die dunkelroten, violett schimmernenden Nadeln bei 0,1 mm Hg u. 150°C sublimiert.

$C_{15}H_{14}ClN_2O$

Mol.-Gew.: 287,75

Berechnet : C 62,61 % H 4,90 % N 14,60 %

Gefunden : 62,7 4,8 14,7

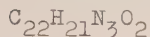
4-Dimethylaminoazobenzolcarbonsäure-(4')-p-kresylester

(p-Methylrot-p'-kresylester)

Unter Anwendung der Bedingungen der Binhorn-Acylierung wurden 345 mg = 1,2 mmol des vorst. Säurechlorids u. 108 mg = 1 mmol p-Kresol 1 Std. in abs. Pyridin aufbewahrt u. 2 Std. gelinde gekocht. Das Lsgm. wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Bzl. aufgenommen u. die Bzl.-Lsg. mit 10%ig. Soda-Lsg. extrahiert, bis die wss. Phase farblos blieb. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lsgm. abdestilliert.

Ausbeute : 240 mg = 67 % d.Th. vom F. 212 - 220°C

Nach Umkristallisieren aus Eisessig rote Schuppen
vom F. 229 - 230°C.



Mol.-Gew. : 359,43

Berechnet : C 73,52 % H 5,89 % N 11,69 %

Gefunden : 72,9 6,0 11,9

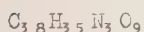
N-Phthalyl-L-phe-OH und N-Phthalyl-L-phe-Cl

Nach J.C.Sheehan und Mitarbeitern (27)

N-Cbo-gly-O-(N'-phthalyl-L-phe)-L-tyr-äthylester

400 mg = 1 mMol N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester u. 345 mg =
1,1 mMol N-Phthalyl-L-phe-Cl wurden in 30 ml abs. CH_2Cl_2
u. 10 ml abs. THF tropfenweise mit 0,138 ml = 1 mMol
abs. Triäthylamin, verdünnt mit 10 ml CH_2Cl_2 unter Eis-
NaCl-Kühlung u. mechan. Rührung versetzt. Nach 12 std.
Stehen, 1/2 std. Kochen, Einengen und der üblichen Auf-
arbeitung wurden 600 mg = 88,5 % d.Th. vom F. 128,5 -
132°C erhalten, die aus gleichen Mengen Essigester-Ae.
mit PAe. umgefällt wurden.

Ausbeute : 250 mg = 37 % d.Th. vom F. 133 - 134°C



Mol.-Gew. : 677,72

Berechnet : C 67,35 % H 5,21 % N 6,20 %

Gefunden : 67,0 5,1 6,3 u. 6,1

85. 2,4-Dinitrophenyl-Verbindungen (außer Cyclopeptiden)

p-Toluolsulfonsäure-2,4-dinitrophenylester

Die Darst. folgte dem beim O-(p-Toluolsulfonyl)-N-
formyl-L-tyr-äthylester angewandten Verfahren (vgl.
19;100) : 36,8 g = 0,2 Mol 2,4-Dinitrophenol, 76 g =
0,4 Mol p-Toluolsulfochlorid in 200 ml Aceton sowie
63,5 g = 0,6 Mol Soda in 300 ml W. ergaben 66 g Roh-
Prod. (= 97 % d.Th.), das aus Methanol umkristallisiert
wurde.

Ausbeute: 49 g = 72 % d.Th. vom F. 123 - 124,5°C



Mol.-Gew. : 306,24

N-(2,4-Dinitrophenyl)-pyridinium-p-toluolsulfonat

nach K.Freudenberg u. H.Hess (19) durch 12 std. Aufbewahren u. 1/2 std. Erwärmen der Pyridin-Lsg. vorst. Verb. auf 75°C u. Umkristallisation der beim Fällen mit Ae. erhaltenen Blättchen (97% d.Th.) aus Methanol unter Verw. von Aktivkohle.

Ausbeute 81 % d.Th. vom F. 256 - 258°C

$C_{18}H_{15}N_3O_7$

Mol.-Gew.: 385,34

2,4-Dinitrofluorbenzol nach H.Zahn u. A.Würz (104)

Ausbeute : 85% d.Th. vom F. 25°C

2,4-Dinitro-4'-methyldiphenyläther

1. 1,08 g = 10 mMol p-Kresol u. 6,76 g = 20 mMol der vorst. Verb. wurden in Anlehnung an eine mehrfach in der Literatur beschriebene Diphenyläthersynthese (20) in 50 ml abs. Pyridin 2 Std. gekocht. Das Pyridin wurde im Vakuum abdestilliert u. der Rückstand wie üblich aufgearbeitet. Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute : 1,5 g = 55 % d.Th. vom F. 93 - 94°C

2. Nach einer von H.Zahn u. A.Würz (21) gegebenen Vorschrift wurden 1,08 g = 10 mMol p-Kresol u. 2,05g = 11 mMol 2,4-Dinitrofluorbenzol in 60 ml DMF gelöst, 1,26 g = 15 mMol NaHCO₃ in 40 ml W. hinzugefügt und die Mischung nach 2 stdg. Stehen (negative Pauly-Rk.) im Vakuum eingengt. Nach Aufnehmen in Benzol-Wasser wurde die Bzl. -Lsg. mit 5%ig. Soda-Lsg. extrahiert, getrocknet und eingengt. Umkristallisation aus Äthanol.

Ausbeute: 2,3 g = 84 % d.Th. vom F. 93-94°C

3. Analog 2. unter Ersatz des NaHCO₃ durch 1,38 ml = 10 ml Triäthylamin u. anschließend 1/2 std. Erwärmen auf dem Wasserbad.

Ausbeute : 2,2 g = 80 % d.Th. vom F. 92-93°C.

$C_{13}H_{10}N_2O_5$

Mol.-Gew. : 274,24

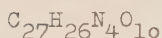
N-Cbo-gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-äthylester

1. 4 g = 10 mMol N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester und 2,05 g = 11 mMol 2,4-Dinitrofluorbenzol wurden analog zur Darstellung der vorst. Verb. in 100 ml DMF mit 1,26 g = 15 mMol NaHCO₃ in 30 ml W. 1 Std. aufbewahrt (negative Pauly-Rk.), die Mischung im Vakuum eingeengt u. wie üblich aufgearbeitet. Umkristallisation aus 0,4 l A.

Ausbeute : 5,0 g = 88 % d.Th. vom F. 169 - 169,5°C

2. Analog zu 1. unter Ersatz des NaHCO₃ durch 1,38 ml = 10 mMol Triäthylamin und anschließend 1/2 std. Erwärmen auf 80°C.

Ausbeute : 4,53 g = 80 % d.Th. vom F. 168,5 - 169°C
 $R_f = 0,85$ (Dünnschichtchromatogramm auf Fluka Kieselgel D5 mit CH₂Cl₂ - A. 3:2 Vol.-Teile; Entwicklung nach Besprühen mit 1n NaOH durch 10 Min. langes Erhitzen auf 100°C). Die Verbindung kann aus ihrer Lsg. in DCE durch Fällern mit Ae. unzersetzt isoliert werden:
 Misch-F.: 169°C, negative Pauly-Rk., R_f wie angegeben.



Mol.-Gew. : 566,54

Berechnet : C 57,24 % H 4,63 % N 9,89 %

Gefunden : 57,4 4,8 9,9

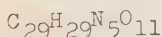
N-Cbo-gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-gly-äthylester

457 mg = 1 mMol N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester wurden mit 190 mg = ca. 1 mMol 2,4-Dinitrofluorbenzol in 15 ml DMF unter Zusatz von 126 mg = 1,5 mMol NaHCO₃ in 4 ml W. wie vorst. unter 1. beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute : 380 mg = 61 % d.Th. vom F. 172 - 174°C

bzw. 280 mg = 45 % d.Th. vom F. 174-175°C

Die Verbindung zeigt den R_f -Wert von 0,88 (Dünnschichtchromatogramm auf Fluka Kieselgel D5, CH₂Cl₂ - A. 6:1 Vol.-teile) u. verhält sich gegen DCE wie der vorst. Dipeptidester.



Mol.-Gew. : 623,59

Berechnet : C 55,86 % H 4,69 % N 11,23 %

Gefunden : 55,8 4,8 11,5

86. 3,5-Dinitrobenzoylverbindungen (außer Cyclopeptiden)

N-3,5-Dinitrobenzoylimidazol

Zu seiner Herstellung wurden zwei von H.A.Staab (26) angegebene Verfahren angewandt:

1. In eine Lsg. von 17 g = 0,25 Mol Imidazol in 100 ml abs. frisch dest. THF wurde eine Lsg. von 28,8 g = 0,125 Mol 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 100 ml abs. THF unter Eiskühlung u. mechan. Rührung unter sorgfältigem Feuchtheitsausschluß eingetropft. Nach je 1 Std. Rühren im Eisbad und bei Raum-Temp. wurde kurz auf 40°C erwärmt, filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand (30 g = 92% d.Th) wurde aus THF unter Verw. von Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute 18 g = 55% vom F. 163-165,5°C

2. 4ml = 55 mMol SOCl₂, verdünnt mit 5 ml THF wurden in eine Lsg. von 15 g = 220 mMol Imidazol in 100 ml THF bei Raum-Temp. eingetropft. Nach 1/4 std. Rühren wurden 10,6 g = 50 mMol 3,5-Dinitrobenzoesäure in 75 ml abs. THF zugesetzt, die Mischung 1 Std. gerührt u. wie vorst. aufgearbeitet.

Ausbeute 5,9 g = 45% d.Th. vom F. 156-158°C.

C ₁₀ H ₆ N ₄ O ₅	Mol.-Gew. 262,19			
Berechnet :	C 45,81 %	H 2,31 %	N 21,37 %	
Gefunden :	45,8	2,2	21,3	

3,5-Dinitrobenzoesaures Imidazol

1. Aus äquimolekularen Mengen Imidazol u. 3,5-Dinitrobenzoesäure
2. Bei der Darst. der vorst. Verb. bei ungenügendem W.-Ausschluß. Die Abtrennung erfolgt auf Grund der Schwerlöslichkeit in Dioxan.

C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₆	Mol.-Gew. : 280,21			
Berechnet :	C 42,87%	H 2,88%	N 20,00%	
Gefunden :	43,1	2,9	20,0	

3,5-Dinitrobenzoesäure-p-Kresylester

1. 1,08 g = 10 mMol p-Kresol u. 2,54 g = 11 mMol frisch dest. 3,5-Dinitrobenzoylchlorid gaben in 20 ml DMF mit 925 mg NaHCO₃ in 3 ml W. kein in W. unlösliches Produkt.
2. 1,08 g p-Kresol wurden in 12 ml DMF gelöst u. unter NaCl-Eis-Kühlung 1,38 ml = 10 mMol Triäthylamin sowie 2,54g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 12 ml DMF hinzugegeben. Unter allmählicher Erwärmung auf Raumtemperatur wurde die Mischung 4 Std. aufbewahrt, im Vakuum eingeengt u. der Rückstand zwischen Bzl. u. NaHCO₃-Lsg. verteilt. Die NaHCO₃-Lsg. enthielt 0,22 g bei HCl-Zusatz ausfallende 3,5-Dinitrobenzoesäure (F.203-205°; 10 % d.Th.) Die Bzl.-Lsg. wurde getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 2,3 g = 73% d.TH. vom F. 187,5-188°C

3. 1,08 g p-Kresol in 10ml abs. Pyridin wurden unter Eis-NaCl-Kühlung mit 2,54 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid versetzt u. wie unter 2. aufgearbeitet. Ausbeute : 2 g = 66% d.Th. vom F. 187-188°C (R.C.Brown u. R.E.Kremers fanden 180-182°C ;105)

C₁₄H₁₀N₂O₆

Mol.-Gew. 302,25

N-Cbo-gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-äthylester

1. Zu 600 mg = 1,5 mMol N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester in 10 ml abs. Pyridin wurden 920 mg = 4 mMol frisch dest. 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 10 ml abs.DMF unter NaCl-Eis-Kühlung eingetropft. Nach 1 std. Stehen im Kältebad wurde die Mischung 48 Std. im Eisschrank aufbewahrt, im Vakuum eingeengt u. wie üblich aufgearbeitet, wobei die erhaltene Essigester-Lsg. über neutrales Aluminiumoxid (Aktivität 1) filtriert wurde. Die zunächst anfallenden bräunlichen 520 mg vom F. 85-86°C (= 58% d.Th.) wurden aus A. umkristallisiert. Ausbeute : 370 mg = 42% d.Th. vom F. 87,5 - 88,5.°C ; schwach rötlich.

2. 600 mg N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester, gelöst in 5 ml abs. DMF, wurden mit 1 ml einer Lsg. von 80 mg Na u. 1 g Imidazol in 25 ml abs. THF bei Raum-Temp. versetzt. Die zunächst karminrote Lsg. wird nach 1 Std. mit 1 Tropfen Eisessig versetzt, im Vakuum eingeeengt u. wie unter 1. aufgearbeitet. Die erhaltenen schwach gelblichen 708 mg an Roh-Prod. (= 80% d.Th.) wurden aus 8 ml A. umkristallisiert. Ausbeute 445 mg = 50% d. Th. vom F. 87,5-88,5°C Die Verbindung erleidet laut Dünnschichtchromatogramm beim Lösen in DCE keine Veränderung : R_f -Wert auf Fluka Kieselgel D5 : 0,85 in n-Butanol-Eisessig-Pyridin- π . 15 : 3 : 10 : 12 Vol.Teile (nach 44); Entwicklung durch Besprühen mit 1n NaOH, 1/2h Erhitzen auf 100° und Besprühen mit Pauly-Reagenz .



Mol.-Gew.: 594,55

Berechnet : C 56,57 % H 4,41 % N 9,42%

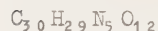
Gefunden : 56,7 4,5 9,6

N-Cbo-gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-gly-äthylester

1. wie vorst. unter 1. aus 457 mg = 1mmol N-Cbo-gly-L-tyr-gly-äthylester u. 700 mg = 3 mmol 3,5-Dinitrobenzoylchlorid. Nach Filtrieren der aufgearbeiteten Essigester-Lsg. über neutrales Al_2O_3 (Akt.1) u. Einengen hinterblieben 600 mg (= 92% d.Th.) rotbrauner Rückstand, der aus 13 ml A. mehrmals umkristallisiert wurde. Ausbeute : 150 mg = 23% d.Th. vom F. 164-164,5°C.
2. wie vorst. unter 2. beschrieben aus 457 mg Cbo-gly-L-tyr-gly-äthylester in 50 ml DMF, 1 ml der Imidazol-Natrium-Lsg. u. 400 mg = 1,525 mmol N-3,5-Dinitrobenzoylimidazol in 5 ml DMF.

Ausbeute an Roh-Prod.: 605 mg = 93 % d.Th. bzw. nach Umkristallisation aus A. 250 mg = 38% d.Th. vom F. 164,5 - 165°C

R_f vor u. nach DCE-Behandlung unter den bei der vorst. Verb. erwähnten Bedingungen : 0,85.



Mol.-Gew.; 651,60

Berechnet : C 55,30 % H 4,48 % N 10,75 %
Gefunden : 55,6 4,3 10,7

87. Makrocyclische Verbindungen

Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂ nach R.Shingte (8)

Ausbeute : 28 % d.Th. F. 327-328° unter Zers.

$C_{26}H_{30}N_6O_6$

Mol.-Gew.: 522,57

Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂-dihydrat nach H.Rauhut (10)

Ausbeute : 39 % d.Th. (bezogen auf eingesetzten
N-Trityl-hexapeptidäthylester) F. 328-330°

(unter Zers.) R_f im Papierchromatogramm : ca. 0,6
(unscharf in n-Butanol-Eisessig-W.
4 : 1 : 1)

R_f im Dünnschichtchromatogramm : 0,63
(auf Fluka Kieselgel D5 in n-Butanol-
W.-Pyridin-Eisessig 15:12:10:3)

Entfernung des Kristallwassers durch Trocknen bei
0,01 mm Hg u. 60°C.

$C_{26}H_{30}N_6O_8$

Mol.-Gew.: 554,57

Cyclo-[gly-O-(2,4-dinitrophenyl)-L-tyr-gly]₂

118 mg = 0,2 mmol Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ wurden in
Analogie zur Darst. der entsprechenden O-(2,4-
Dinitrophenyl-di- u. tripeptidester in 20 ml DMF
gelöst u. mit 112 mg = 0,6 mmol frisch dest. 2,4-
Dinitrofluorbenzol in 2 ml DMF sowie 50 mg = 0,6 mmol
NaHCO₃ in 2 ml W. bei Raum-Temp. 3 Std. aufbewahrt.
Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit
Ae. u. W. digeriert. Der unlösliche Anteil von
165 mg (= 93% d.Th.; Zers.-Punkt gegen 300°C)
wurde aus abs. Eisessig unter Zusatz von wenig p.A.
Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute : 89 mg = 50 % d.Th., Zers.-Punkt: ca. 400°C.

$C_{38}H_{34}N_{10}O_{16}$

Mol.-Gew.: 886,77

Berechnet :	C	51,47 %	H	3,87 %	N	15,80 %
Gefunden :		50,4		4,0		16,1

Cyclo- [gly-O-(3,5-dinitrobenzoyl)-L-tyr-gly]₂

118 mg = 0,2 mMol im Hochvakuum getrocknetes Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ wurden in Analogie zur Darstellung der entsprechenden O-(3,5-Dinitrobenzoyl-di-u. tripeptidester in 5 ml abs. DMF gelöst, mit 2 ml einer Lsg. von 12 mg Na und 0,5 g Imidazol in 10 ml abs. THF versetzt u. 210 mg = 0,8 mMol N-3,5-Dinitrobenzoyl-imidazol zugesetzt. Die anfangs karminrote Lsg. wird nach 4 std. Stehen mit 1 Tropfen Eisessig versetzt, das Lsgm. im Vakuum abdestilliert u. der Rückstand mit Aceton u. W. digeriert. Der unlösl. Anteil von 179 mg (= 95 % d.Th.) wird einmal aus THF-W. (2:1 Vol.-Teile) umkristallisiert.

Ausbeute : 80 mg = 42 % d.Th.vom Zers.-Punkt 298-300°C

C₄₀H₃₄N₁₀O₁₈

Mol-Gew.: 942,79

Berechnet :	C	50,96 %	H	3,64 %	N	14,86 %
Gefunden :		51,0		3,9		14,6

L,L-1,4,7,10,13,16-Hexaaza-2,11-dibenzylcyclooctadecanhexahydrochlorid

90 mg = 0,172 mMol Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂ wurden (unter Anwendung des bei der Red. des Cbo-gly-L-tyr-äthylesters beschriebenen Verfahrens) in 2 ml frisch über Zn-Staub dest. m-Kresol gelöst u. zu 1,5 g = ca. 40 mMol 100%ig. LiAlH₄ in 100 ml über Na u. LiAlH₄ dest. THF unter N₂ u. mechan. Rührung zugetropft. Nach 20 std. Kochen wurde mit wss. THF u. 4,3 ml = 80,5 mMol konz. H₂SO₄ in 50 ml W. unter Eiskühlung zersetzt. u. mit 6,45 g = 161,5mMol NaOH alkal. gemacht. Der beim Einengen im Vakuum zur Trockne hinterbleibende Rückstand wurde in Soxhlet unter N₂ mit THF extrahiert u. das beim Einleiten von HCl ausfallende Prod. aus A.-Ae. umkristallisiert.

Ausbeute : 33 mg = 29 % d.Th.

Das Dünnschichtchromatogramm auf Fluka Kieselgel D5 (A.+15% ig. NH_4OH + gesätt. NaCl -Lsg., 16 : 4 : 1 Vol.-Teile) zeigt einen kreisrunden Fleck vom R_f 0,55; eine Streifenbildung ist nur schwach angedeutet.

$\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{Cl}_6\text{N}_6$

Mol.-Gew. : 657,46

Berechnet : N 12,78 %

Gefunden : 12,3 %

Cyclo-[gly-O-(N-phthalyl-L-phe)-L-tyr-gly]₂

Wie beim N-Cbo-gly-O-(N'-phthalyl-L-phe)-tyr-äthylester beschrieben, wurden 118 mg = 0,2 mmol Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ in 50 ml abs. Pyridin mit 0,5 g = ca. 1,5 mmol N-phthalyl-L-phe-Cl unter Eis-NaCl-Kühlung versetzt. Nach 12 std. Stehen und Einengen im Vakuum wurde mit 5%iger Soda-Lsg. digeriert u. der Rückstand mit Essigester u. H_2O ausgekocht.

Ausbeute : 106 mg = 45 % d.Th. , die sich ab 300°C zersetzten.

R_f im Dünnschichtchromatogramm auf Fluka Kieselgel D5 : 0,75 vor und nach Behandlung mit DCE (Laufmittel n-Butanol-Eisessig-Pyridin- H_2O 15:3:10:12 , Entw. nach 10l)

$\text{C}_{60}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_{14}$

Mol.-Gew.: 1109,14

Berechnet : C 64,97 % H 4,73 % N 10,10 %

Gefunden : 64,9 4,7 9,8

Cyclooctadecandiole-(1,10) nach A. Lüttringhaus (34)

- | | |
|-------------------------------|---|
| 1. Isomeres vom F. 133° : 25% | } des bei der LiAlH_4 -Red.
von Cyclooctadecan-dion-
(1,10) erhaltenen Roh-Prod. |
| 2. Isomeres vom F. 123° : 5% | |

1,10-Bis-(N-phthalyl-L-phe-oxy)-cyclooctadecane

[Di-N-phthalyl-L-phe-ester der Cyclooctadecandiole-(1.10)]

1. Isomeres aus dem vorst. Diol vom F. 123°C

Zu 284 mg = 1 mmol des vorst. Diols vom F. 123°C u. 1 g = 3,2 mmol N-Phthalyl-L-phe-Cl in 20 ml abs. CH_2Cl_2 wurden mit Eis-NaCl-Kühlung u. mechan. Rührung tropfenweise 0,276 ml = 2 mmol abs. Triäthylamin in 20 ml CH_2Cl_2 in 10 Min eingetropft.

Nach 2 std. Rühren im Kältebad und 12 std. Stehen bei Raum-Temp. wurde eine halbe Std. gekocht, die Lsg. im Vakuum eingengt u. der mit NaHCO_3 digerierte Rückstand aus 50%ig. A. umkristallisiert.

Ausbeute : 340 mg = 41 % d.Th. vom F. 91 - 93 °C

R_f - Wert : 0,38 ; Bedingungen wie beim folgenden Isomeren.

$\text{C}_{52}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_8$

Mol-Gew.: 839,05

Berechnet : C 74,44 % H 6,97 % N 3,34 %

Gefunden : 74,2 6,9 3,4

2. Isomeres aus dem vorst. Diol vom F. 133°C

142 mg = 0,5 mMol des vorst. Diols vom F. 133°C wurden mit 0,75 g = 2,4 mMol N-Phthalyl-L-phe-Cl unter Eis-NaCl-Kühlung in je 30 ml abs. Dioxan u. CCl_4 bzw. 40 ml Dioxan gelöst, 0,08 g Pyridin in 2 ml Dioxan zugetropft u. die Mischung 1 Std. im Kältebad gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde mit NaHCO_3 -Lsg. digeriert, getrocknet u. aus wenig Essigester umkristallisiert. Ausbeute : 295 mg = 70 % d.Th. vom F. 149-150°C bzw. nach weiterer Umkristallisation 121 mg = 29 % d.Th. vom F. 160,5 - 161°C.

R_f -Wert : 0,38 im Dünnschichtchromatogramm unter dem beim Cyclo-[gly-O-(N-Phthalyl-L-phe)-L-tyr-gly]₂ erwähnten Bedingungen; Entw. mit Morin.

$\text{C}_{52}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_8$

Mol-Gew.: 839,05

Berechnet : N 3,34 %

Gefunden : 3,56

3. Racemat der vorst. Verbindung

Durch Umsetzung von 284 mg Cyclooctadecandiol-(1,10) vom F. 133°C nach der beim Isomeren vom F. 123°C gegebenen Vorschrift.

Umkristallisation der anfallenden 650 mg (=70% d.Th.) vom F. 169-172°C aus Essigester.

Ausbeute : 350 mg = 42 % d.Th. v. F. 172,5-173,5°C

$\text{C}_{52}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_8$

Mol-Gew.: 839,052

Berechnet : N 3,34 %

Gefunden : 3,6

9. M e ß b e d i n g u n g e n

Die IR-Spektren der als KBr-Preßlinge (Peptide) oder CCL_4 -Lösungen (Anthracenderivate) vorliegenden Substanzen wurden in einem Spektrographen der Firma E. Leitz unter Verwendung eines NaCl-Prismas aufgenommen (Schreibgeschwindigkeit 1,5 min/ μ).

Die UV-Spektren sowie die IR-Spektren im Oberschwingungsgebiet wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer DK2 erhalten (Schreibgeschwindigkeit 5, Zeitkonstante 0,6 und Empfindlichkeit 50 bzw. im IR-Gebiet 2 und 40). Die Lösungen wurden durch Einwiegen der Substanzen in 10 - 50 ml Meßkolben und entsprechende, einmalige Verdünnung der beim Auffüllen erhaltenen 10^{-3} bis $5 \cdot 10^{-4}$ m Lösungen hergestellt. Die verwandten Pipetten wurden nach 89 mit Aethanol überprüft und eventuelle Korrekturen angebracht. Das Auffüllen und Messen der Lösungen geschah bei 20°C, die Küvettenlänge betrug 1 cm.

Zur Messung der Drehung wurde ein Polarimeter PE 141 der Firma Perkin-Elmer mit Hg-Lichtquelle benutzt. Die Lösungen wurden durch Einwiegen der Substanzen in 2 ml Meßkolben und Auffüllen bei 20°C hergestellt. Im Falle einiger Lösungsmittelgemische aus Dimethylformamid und Dichloressigsäure erwies es sich als notwendig, die Substanz zunächst in einer abgemessenen Menge Dimethylformamid zu lösen, mit der berechneten Menge Dichloressigsäure zu versetzen und mit Gemisch aufzufüllen. Die zur Messung benutzten Küvetten wurden temperiert. Die Küvettenlänge betrug 10 cm, einige unter Verwendung einer 2 cm Küvette erhaltene Meßwerte sind durch ein [†]) gekennzeichnet. Die Meßgenauigkeit dürfte bei $\pm 0,01^\circ$ liegen, dies entspricht bei der Konzentration 0,5 g/Deciliter und der Küvettenlänge

10 cm einem Fehler von $\pm 2^\circ$ für die spezifische und von $\pm 1,5^\circ$ für die effektive spezifische Drehung. Die Wiederholung einiger Messungen ergab innerhalb dieser Grenzen liegende Werte.

Bei der Messung der Temperaturabhängigkeit der Drehung wurde das Eintreten des Temperatúrausgleichs durch Beobachtung der beim Durchtritt einer Luftblase durch die Lösung bei ungezügelter Wartezeit auftretenden Schlieren kontrolliert. Die Reversibilität der Drehungsänderung bei Temperaturänderungen wurde durch Messen der gleichen Lösung in umgekehrter Reihenfolge der Temperaturen sichergestellt: die erhaltenen Werte stimmten auf $\pm 0,003^\circ$ überein.

Die Titration des Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ erfolgte bei einer Einwaage von 23,88 mg Substanz und 223,8 mg KCl in 30 ml Wasser (CO₂-frei) bei 20°C unter magnetischer Rührung und Ueberleiten eines N₂-Stromes durch Zugabe von n/10 NaOH aus einer 2 ml Bürette. Die p_H-Änderungen wurden mit Hilfe einer gegen Merck-Standard-Puffer geeichten kombinierten Glaselektrode UX und eines p_H-Meters der Firma Metrohm verfolgt.

Zur spektrophotometrischen Titration wurden jeweils 2 ml einer 2.10⁻³ m Lösung des Cyclopeptides in Wasser mit 10 oder 20 ml Puffer (hergestellt nach 90 aus NaOH-Borat-Stammlösungen) verdünnt und bei 20°C im Beckman-Spektrophotometer gemessen (Vergleichsstrahlengang: reiner Puffer). Der p_H-Wert der Lösungen wurde anschließend unter Benutzung der oben erwähnten Glaselektrode festgestellt.

Die Messung des Brechungsindex und der mittleren Dispersion wurde mit einem Abbe-Refraktometer (Firma Carl Zeiss) durchgeführt.

Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert, sie wurden mit einem Schmelzpunktsapparat nach Thiele bestimmt.

10. Zusammenfassung der Ergebnisse
=====

Durch Umsetzung der Phenolgruppen von N-Cbo-gly-L-tyr-äthylester, N-Cbo-gly-L-tyr-gly-äthylester und von Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ zu den entsprechenden 2,4-Dinitrophenyl-, 3,5-Dinitrobenzoyl- und N'-Phthallyl-L-phenylalanyl - Derivaten, fernerhin durch Reduktion des Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂ zum entsprechenden cyclischen Hexaamin, sowie durch Veresterung der beiden isomeren Cyclooctadecandiole-(1,10) mit N-Phthallyl-L-phenylalanin wurde eine Reihe von optisch aktiven Makrocyclen und den entsprechend substituierten Di- und Tripeptiden hergestellt.

Keine der dargestellten Verbindungen weist in Dichloressigsäure optische Inaktivität auf. Da die IR-Oberschwingungen der in Dichloressigsäure gelösten Peptide zeigen, daß sämtliche Cyclopeptide in diesem Lösungsmittel als Oxoniumsalze der zwitterionischen Grenzformen ihrer trans - Peptidbindungen vorliegen, kann die in anderen Arbeiten (6,8,10,84) festgestellte optische Inaktivität verschiedener Cyclohexapeptide der Form Cyclo-(gly-X-gly)₂ (wobei X = optisch aktiver Aminoacyl-Rest) in ihren dichloressigsäuren Lösungen nicht auf ein andersartiges Verhalten dieser Substanzen gegenüber Dichloressigsäure zurückgeführt werden.

Die Größe der Moffitt'schen Konstanten b_0 zeigt, daß bei den Tyrosinpeptiden die aromatischen Seitenketten einen wesentlichen Einfluß auf die Gesamtdrehung ausübt; ihr Wert für dichloressigsäure Lösungen der Substanzen ist dabei stets positiver als für Lösungen in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder 2-Chlor-äthanol-(1).

Die Temperaturabhängigkeit der effektiven spezifischen Drehung des N-Cbo-gly-L-tyr-gly-äthylesters, des Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ und des Cyclo-(gly-L-phe-gly)₂ in Dichloressigsäure-Dimethylformamid-Gemischen sowie die Abhängigkeit der Drehung von der Zusammensetzung des Gemisches lassen das Vorliegen mehrerer miteinander im Gleichgewicht stehender Formen der Verbindungen vermuten.

Die durch direkte Titration mit n/10 NaOH sowie spektrophotometrisch bestimmten Dissoziationskonstanten für die erste und die zweite Dissoziationsstufe des Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ bei der Ionenstärke 0,2 betragen

$$pK_1 = 9,5 \quad \text{und} \quad pK_2 = 10,6 \quad (pK_1 = 9,9)$$

Bei beiden Methoden tritt oberhalb von p_H 10 eine Erhöhung der Basizität des Phenolatanions auf, die durch nahe räumliche Nachbarschaft der beiden Phenolgruppen erklärt wird.

Das Cyclo-(gly-L-tyr-gly)₂ erleidet bereits bei Raumtemperatur in 100 %igem Hydrazinhydrat Aufspaltung zu niederen Peptiden.

11. Literaturverzeichnis

1. Advances in Protein Chemistry, herausgeg.
von C.B. Anfinsen jr., M.L. Anson, K. Bailey
u. J.T. Edsall, Acad. Press, New York-London
a) M. Goodman, G.W. Kenner 12(1957) 509-13
b) W. Kauzmann 14(1959) 1-63
c) P. Urnes, P. Doty 16(1961) 401-544
d) S.J. Singer 17(1962) 1-68
e) D.B. Wetlaufer 17(1962) 303-90
f) Ch. Tanford 17(1962) 69-165
2. E.R. Blout in Optical Rotatory Dispersion
herausgeg. von C. Djerassi, McGraw-Hill-
Book Co., New York-Toronto-London 1960 238-72
3. J.T. Yang Tetrahedron (London) 13(1961) 143-65
4. W. Lautsch et al. Angew. Chem. 66(1954) 123-35
W. Lautsch et al. Chimia (Zürich) 13(1959) 129-55
5. E. Brand, J.T. Edsall Annu. Rev. Biochem. 16(1947) 224
6. G. Schreiber Dissertat. Freie Univ. Berlin 1962
7. R. Schwyzer, A. Tun-Kyi Helv. chim. Acta 45(1962) 859-68
8. R. Shingte Dissertat. Freie Univ. Berlin 1960
9. W. Lautsch et al. Kolloid-Z. 181(1962) 115-31
W. Lautsch et al. Kolloid-Z. 183(1962) 38-57
10. H. Rauhut Dissertat. Freie Univ. Berlin 1960
11. A. Hillmann-Elies et al. Z. Naturforsch. 8b(1953) 445-46
vgl. auch G. Amiard et al. Bull. soc. chim. France 1955 191-93
L. Zervas et al. J. Amer. chem. Soc. 78(1956) 1359-63
12. D. Günther Dissertat. Freie Univ. Berlin 1958
L. Zervas, P.G. Katsoyannis J. Amer. chem. Soc. 77(1955) 5351-53
13. J.C. Sheehan et al. J. Amer. chem. Soc. 77(1955) 1067-63
J.C. Sheehan et al. J. Amer. chem. Soc. 78(1956) 1367-69
G. Amiard, R. Heymès Bull. soc. chim. France 1956 1360-61
14. K. Hofmann et al. J. Amer. chem. Soc. 72(1950) 2814-15
K. Hofmann et al. J. Amer. chem. Soc. 74(1952) 470-70
15. Th. Posternack, S. Grafl Helv. chim. Acta 28(1945) 1253-70
16. J. Ramachandran, Ch. H. Li J. org. Chemistry 28(1963) 175-77

17. B. Iselin Helv. chim. Acta 45 (1962) 1510-15
K. Hofmann et al. J. Amer. chem. Soc. 33 (1961) 2294-99
18. G. W. Anderson et al. J. Amer. chem. Soc. 74 (1952) 5309-12
D. B. Ishai J. org. Chemistry 19 (1954) 62-66
19. K. Freudenberg, H. Hess Liebigs Ann. Chem. 443 (1920) 121-33
F. Ullmann, G. Náдай Ber. dtsh. chem. Ges. 41 (1903) 1870-73
R. St. Tipson J. org. Chemistry 9 (1944) 235-41
20. J. H. Barnes et al. J. chem. Soc. (London) 1953 1448-64
H. J. Bielig et al. Angew. Chem. 65 (1953) 599-60
und darin zitierte ältere Arbeiten
21. R. Sanger Biochem. J. 39 (1945) 507-15
H. Zahn, A. Würz Z. analyt. Chem. 134 (1951) 183-37
K. Schlögl, F. Wessely Mh. Chem. 84 (1953) 705-16
22. Methoden der org. Chemie (Houben-Weyl),
herausgeg. von E. Müller, 4. Auflage
Verlag Georg Thieme, Stuttgart
a) Band 2 (1953). b) Band 3/1 (1953). c) Band 3/2 (1955).
d) Band 3 (1952). e) Band 11/1 (1957). f) Band 7/1 (1954).
g) Band 4/2 (1955).
23. J. Sauer, R. Huisgen Angew. Chem. 72 (1960) 294-315
24. B. Pollara, R. W. von Korff Biochim. biophysica
Acta (Amsterdam) 39 (1960) 564-67
D. W. Russell J. chem. Soc. (London) 1963 394-99
D. W. Russell Biochem. J. 37 (1963) 1-4
25. A. Shukoff Ber. dtsh. chem. Ges. 28 (1895) 1000-03
26. H. A. Staab et al. Chem. Ber. 93 (1960) 2902-15
H. A. Staab et al. J. chem. Ber. 95 (1962) 1275-33
H. A. Staab et al. Chem. Ber. 95 (1962) 1284-97
H. A. Staab et al. Angew. Chem. 73 (1961) 26, 143
27. J. C. Sheehan et al. J. Amer. chem. Soc. 74 (1952) 3822-25
28. J. P. Greenstein, M. Winitz Chemistry of the
Amino Acids, Verlag J. Wiley u. Sons,
New York und London 1961
29. H. J. Schlesinger J. Amer. chem. Soc. 69 (1947) 1199-1203
P. T. Lansbury et al. J. Amer. chem. Soc. 85 (1963) 2236-42
H. Spoor Dissertation Univ. Heidelberg 1957
H. Zahn, H. Spoor Chem. Ber. 89 (1956) 1296-302

- H.Zahn,H.Spoor Chem. Ber. 92 (1959) 1375-81
H.Zahn,M.Heinz Liebigs Ann.Chem. 652 (1962) 76-80
und dort zitierte ältere Arbeiten
- 30.A.Gleissner Dissertation TH Aachen 1958
H.Zahn,A.Gleissner Angew.Chem. 72 (1960) 269
- 31.J.Gasparič in Handbuch der Papierchroma-
tographie herausgeg. von I.M.Hais und K.
Macek,VEB Gustav Fischer Verlag,Jena,Band 1 (1958) 392-94
- 32.A.T.Blomquist J.Amer.chem.Soc. 77 (1955) 1804-06
- 33.M.Protiva et al.Coll.czechoslov.chem.Comm. 23 (1958) 712-19
- 34.A.Lüttringhaus Arzneimittel-Forsch. 7 (1951) 222-25
- 35.M.Goodman et al. J.Amer.chem.Soc. 84 (1962) 3773-74
- 36.M.Bergmann,L.Zervas Ber.dtsch.chem.Ges. 95 (1932) 1192-1201
A.C.Farthing J.chem.Soc. (London) 1950 3213-17
- 37.C.Barger Ber.dtsch.chem.Ges. 37 (1904) 1754-58
K.Rast Ber.dtsch.chem.Ges. 54 (1921) 1979-87
- 38.J.L.Simonsen The Terpenes
University Press,Cambridge Band 2 (1957) 480
- 40.H.H.Bosshard et al. Helv. chim. Acta 42 (1959) 1653-58
- 41.R.Schwyzer et al. Helv. chim. Acta 38 (1955) 1508-16
und vorangehende Arbeiten
- 42.R.A.Boissonnas Helv.chim. Acta 34 (1951) 874-79
- 43.Organic Syntheses,herausgeg. von A.H.Blatt
Verlag J.Wiley a. Sons,London,Coll. Vol. 2 (1943) 489-94
- 44.Beilstein's Handbuch der org.Chemie,heraus-
geg. von B.Prager u. P.Jacobsen,4.Auflage,
Verlag von Julius Springer,Berlin Band 5 (1933) 641
- 45.A.H.Beckett,J.Walker Tetrahedron(London) 19 (1963) 545-56
- 46.H.Erlenmeyer et al. Helv.chim. Acta 30 (1947) 297-304
K.Dittmer et al. J.biol.Chemistry 173 (1948) 323-26
D.C.Morrison J. org.Chemistry 25 (1960) 2055-56
und vorangehende Arbeiten
- 47.E.Clar,Aromatische Kohlenwasserstoffe
Springer-Verlag,Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952 175
- 48.C.A.Parker,W.T.Rees Analyst 85 (1960) 587-600
- 49.F.Weigert Ber.dtsch.chem.Ges. 42 (1909) 850-62
M.Suzuki Bull.chem.Soc.Japan 23 (1950) 120-24;C.A. 45 (1951) 9354
und vorangehende Arbeiten

- F.D.Greene J.Amer.chem.Soc. 77(1955)3852-57
- 50.C.A.Coulson,L.E.Orgel J.chem.Soc.(London) 1955 2961-63
- 51.W.Brügel,Einführung in die Ultrarotspektroskopie
Verlag von Dr.Dietrich Steinkopff,Darmstadt 1954
L.J.Bellamy,Ultrarotspektrum und chemische Konstitution
Verlag von Dr.Dietrich Steinkopff,Darmstadt 1954
- 52.Polyamino Acids,Polypeptides and Proteins
herausgeg. von M.A.Stahmann
The Univ. of Wisconsin Press,Madison 1962
a) T.Miyazawa S.201 ff. b) A.Elliott et al. S.258 -61
c) K.D.Kopple et al. S.295-99 d) V.Luzzati et al. S.121-30
e) J.C.Kendrew S.237-39 f)M.Goodman et al. S.195-99
- 53.C.H.Bamford,A.Elliott,W.Hanbey
Synthetic Polypeptides
Academic Press,New York 1956 157ff.
M.Goodman et al. J.Amer.chem.Soc. 85(1963)2491-97
- 54.V.Prelog et al. Helv. chim.Acta 39(1956)1394-1406
und vorangehende Arbeiten
IR-Karten 671,672,1857 und 1858 der DMS-Kartei
des Verlags Chemie,Weinheim
- 55.G.Chiurdoglu et al. Bull.soc.chim.France 1960 1322-27
IR-Karte G 0121 der DMS-Kartei des
Verlags Chemie,Weinheim
- 56.J.Dale J.chem.Soc.(London) 1963 93-111
- 57.S.Hanlon et al. J.Amer.chem.Soc. 85(1963)2024-25
- 58.A.R.Goldfarb et al. J. Amer.chem.Soc. 77(1955)6194-96
A.R.Goldfarb et al.Arch.Biochem.Biophysics 76(1958)161-67
- 59.Y.Nagai,O.Simamura Bull.chem.Soc.Japan 35(1962) 132-34
- 60.W.Lautsch Kolloid-Z.167(1959) 144-46
- 61.M.G.Evans,J.Gergely Biochim.biophysica
Acta(Amsterdam) 3(1949) 188-97
- 62.H.A.Staab,Einführung in die theoretische
organische Chemie,Verlag Chemie,Weinheim 1959
- 63.H.J.Sage,S.J.Singer Biochim.biophysica
Acta(Amsterdam) 29(1958) 663-64
H.J.Sage,S.J.Singer Biochemistry 1(1962) 305-17
- 64.B.P.Phillips,J.Cason J.Amer.chem.Soc. 74(1952)2934-35
- 65.H.T.St.Britton J.chem.Soc.(London)127(1925)1896-1917

66. J.L.Crammer, A.Neuberger Biochem.J. 37(1943) 302-10
Cl.Fromageot et al. Biochim.biophysica
Acta (Amsterdam) 6(1950) 113-22
E.Katchalski, M.Sela J.Amer.chem.Soc. 75(1953) 5284-89
R.Bruce et al. J.biol.Chemistry 233(1958) 1429-35
67. K.U.Linderstrøm-Lang C.R.Trav.Lab.Carlsberg,
Sér.chim. 15, Nr.7(1924) 1-29
siehe auch C. 1925I, 1213
M.Sela, E.Katchalski J.Amer.chem.Soc. 76(1954) 129-33
M.Sela, E.Katchalski J.Amer.chem.Soc. 78(1956) 3986-89
Y.Nazaki et al. J.Amer.chem.Soc. 81(1959) 3523-29
und dort zitierte Literatur
68. Ch.Tanford et al. J.Amer.chem.Soc. 77(1956) 6409-13
69. N.Bjerrum Z.physik.Chem. 106(1923) 219-42
70. F.H.Westheimer et al. J.chem.Physics 6(1938) 506-17
71. Ch.Tanford, J.G.Kirkwood J.Amer.chem.Soc. 79(1957) 5333-52
72. F.H.Westheimer et al. J.Amer.chem.Soc. 61(1939) 555-60
73. H.Neurath, The Proteins
Academic Press, New York 1953 438
E.Schauenstein Mh.Chem. 80(1949) 820-42
O.Kratky, E.Schauenstein Z.Natürforsch. 5b(1950) 231-37
74. R.E.Weber et al. J.Amer.chem.Soc. 81(1959) 3255-60
75. Ch.Tanford et al. J.Amer.chem.Soc. 84(1962) 4240-47
Ch.Tanford et al. J.Amer.chem.Soc. 82(1960) 6028-34
76. W.F.K.Wynne-Jones, G.S.Rushbrooke
Trans. Faraday Soc. 40(1944) 99-109
F.H.Westheimer et al. Trans. Faraday Soc. 43(1947) 77-87
77. W.Kauzmann et al. Tetrahedron (London) 13(1961) 57-105
dort weitere Literaturzitate
78. J.R.Cann Biophys.J. 1(1961) 711-21, C.A. 56(1962) 9065d
79. W.Moffitt, J.T.Yang Proc.nat.Acad.Sci.USA 42(1956) 590-500
80. W.Kuhn in Stereochemie, herausgeg. von
K.Freudenberg
Verlag Franz Deuticke, Leipzig-Wien 1933
81. L.Pauling, R.B.Corey
Fortschr.Chem.org.Naturstoffe (Wien) 11(1954) 193 ff
82. Ch.Tanford J.Amer.chem.Soc. 84(1962) 1747-48

83. W. Lautsch Kolloid.-Z. 166(1959) 55-57
84. D. Heinicke Dissert. Freie Universität Berlin 1960
85. P. Doty in Proc. 4. int. Congr. Biochemistry 8(1960) 8-21
Pergamon Press, London-New York-Paris-Los Angeles
86. P. Doty, J. T. Yang J. Amer. chem. Soc. 78(1956) 498-500
87. International Critical Tables 2(1928) 27
McGraw-Hill Book Co., New York-London
88. A. Moscowitz et al. J. Amer. chem. Soc. 85(1963) 3513-16
A. Moscowitz et al. Proc. nat. Acad. Sci. USA 50(1963) 797-804
W. W. Wood et al. J. chem. Physics 20(1952) 561-68
W. J. Kauzmann et al. Chem. Reviews 26(1940) 339-407
89. G. Jander, K. F. Jahr Maßanalyse
Verlag Walter de Gruyter, Berlin 1956 20ff.
90. F. W. Küster, A. Thiel, K. Fischbeck, Logarithmische Rechen-
tafeln, Verlag Walter de Gruyter, Berlin 1958 146ff.
91. G. Hillman Z. Naturforsch. 1(1946) 682
92. J. C. Sheehan, D. D. H. Yang J. Amer. chem. Soc. 80(1958) 1154-58
93. J. R. Chalmers et al. J. chem. Soc. (London) 1949 3424-33
94. K. Alder, K. Heimbach Chem. Ber. 86(1953) 1312-17
95. W. T. Hunter et al. J. org. Chemistry 21(1956) 1512
96. H. Hellmann, T. Lingens Hoppe-Seyler's Z.
physiol. Chem. 297(1954) 283-37
98. H. T. Huang, C. Niemann J. Amer. chem. Soc. 73(1951) 475-76
99. R. C. Fuson, C. H. McKeever Organic Reactions 1(1947) 63-90
herausgeg. von R. Adams, Verlag J. Wiley u. Sons, London
101. C. G. Greig, D. M. Leaback Nature (London) 138(1960) 310-11
102. S. Smiles, Th. Hilditch J. chem. Soc. (London) 91(1907) 522-28
H. Sutherland et al. J. Amer. chem. Soc. 58(1936) 62-63
103. J. Th. Hewitt, W. Thomas J. chem. Soc. (London) 95(1909) 1292-98
104. H. Zahn, A. Würz Angew. Chem. 63(1951) 147
105. R. C. Brown, R. E. Kremers J. Amer. pharmac. Assoc. 11(1922) 607-08
zitiert nach C. 1923 III, 1358
106. W. J. Haas et al. Biochim. biophysica
Acta (Amsterdam) 6(1951) 539-600
107. H. Zahn, K. Ziegler Liebigs Ann. Chem. 610(1957) 132-43
108. W. Kauzmann et al. Tetrahedron (London) 13(1961) 57-105
109. K. Dimroth et al. Liebigs Ann. Chem. 661(1963) 1-37

110. A. Buzas et al. C.R. hebdomadaire des Séances Acad. Sci. 256 (1963) 1804-06
111. E. Schröder et al. Liebigs Ann. Chem. 646 (1961) 101-13
112. M. Laskowski jr. et al. J. Amer. chem. Soc. 76 (1954) 6305-19
L. Ebersson Acta chem. scand. 13 (1959) 211-23



L e b e n s l a u f

Am 16. Februar 1935 kam ich als zweiter Sohn des Universitätsprofessors Dr. Hans Schreiber und seiner Ehefrau, geb. Steiner, in Berlin zur Welt.

Die ersten Volksschulklassen besuchte ich in Berlin. Nach Beendigung der Volksschule trat ich in das "Französische Gymnasium" ein, an dem ich im Frühjahr 1954 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1954 ließ ich mich an der "Freien Universität Berlin" für das Studium der Chemie immatrikulieren. Nach Ablegung des Vordiploms im Jahre 1958 fertigte ich unter der Leitung von Herrn Professor Dr. W. Broser meine Diplomarbeit über das Thema "Darstellung und Eigenschaften von 1,1-Bis-(p-dimethylaminophenyl)-äthanolen-(1) und 1,1-Bis-(p-dimethylaminophenyl)-äthylenen" an. Die Hauptdiplomprüfung bestand ich im Mai 1960.

Im Oktober 1960 erhielt ich eine Stelle als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für organische Chemie der Freien Universität Berlin, im Mai 1962 wurde ich mit der Wahrnehmung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle beauftragt.

Seit dem 10. Januar 1959 bin ich mit der Diplomchemikerin Dr. Gisela Schreiber verheiratet.

Foto - Druck:
Chemoprint^{OHG}
Gießen